

Zelula amen garrantzia gainbehera neurodegeneratiboan, minbizian eta ehunen birsorkuntzan

The importance of stem cells in neurodegeneration, cancer and tissue regeneration

Patricia García-Gallastegi¹, Janire Urrutia¹, Igor Irastorza², Jon Luzuriaga¹, Miren Revuelta¹

¹ *Fisiologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU)*

² *Zelulen Biologia eta Histologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU)*

patricia.garcia@ehu.eus

Laburpena

Minbizia, neurodegenerazioa eta ehun-ingeniaritza, gaur egungo biomedikuntzako gairik jorratuenak dira. Zein baino zein garrantzitsuagoak dira pazientearen ongizatea handitu eta zama ekonomiko eta soziala gutxitzeko. Baina zein da hiru alor horiek elkar ditzakeen puntu amankomuna? Hiru patologien ikerkuntzan jauzi kualitatiboa eragin dezakeen elementua, zelula amen erabilera alegia.

Zelula amak desberdindu gabeko zelulak dira, autoberritzeko eta zelula-leinu anitzetarantz desberdintzeko gai direnak. Zelula ama helduak, enbrionarioak ez bezala, gizaki helduen ehunetako nitxo ezberdinetan kokatzen dira eta berritze-tasa txikia dute; izan ere, G0 aldian mantentzen dira eta soilik egoera zehaztuetan aktibatzen edo desberdintzen dira.

Orotara, berrikuspen honek zelula amek egoera desberdinetan izango duten inpaktuaren isla bat izan nahi du. Lan honen helburua izan da zelula ama helduen rol ezberdinak aztertzea, gaixotasun neurodegeneratiboetan, minbizian eta ehun kaltetuen birsorkuntzan duten papera aztertuz eta terapia zelularrean duten garrantzia aipatuz.

Gako-hitzak: Zelula ama, minbizia, birsorkuntza, ehun-ingeniaritza

Abstract

Nowadays, cancer, neurodegeneration and tissue engineering are the most frequent topics in biomedicine. Each one more and more important to increase patient welfare and decrease the economic and social burden. However, what do these three areas have in common? One element that can bring about a qualitative leap in the study of the three pathologies is the use of stem cells.

Stem cells are non-differentiated cells that are capable of self-renewal and differentiation into multiple cell lines. Adult stem cells, unlike embryonic ones, are located in different niches in adult human tissues and have a low renewal rate because they maintain in G0 stage and are only activated or differentiated under specific situations.

Overall, this review is intended to be a reflection of the impact that stem cells will have on the different situations that most concern society today. The aim of this work was to study the different

Patricia García-Gallastegi, Janire Urrutia, Igor Irastorza, Jon Luzuriaga, Miren Revuelta

roles of adult stem cells, examining their role in neurodegenerative diseases, cancer and regeneration of damaged tissues, as well as their importance in cell therapy.

Keywords: stem cells, cancer, regeneration, tissue engineering.

Bidalia: 22/07/11

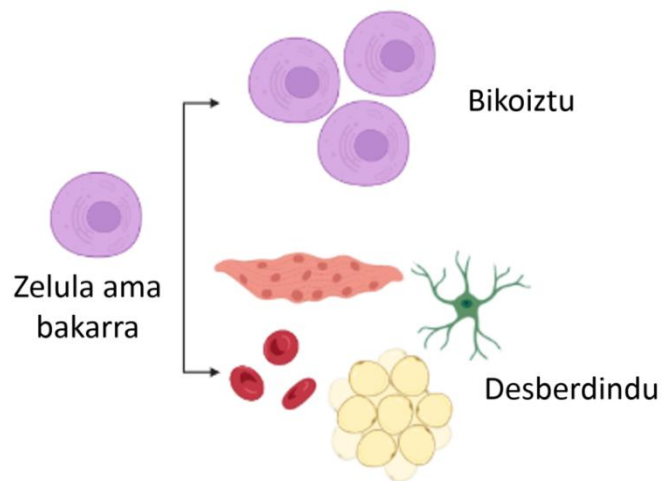
Onartua: 22/12/02

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2023.484>

1. Sarrera

Zelula amak organo eta ehunen birsorkuntzaz eta garapenez arduratzen dira, funtzio garrantzitsua edukiz bizitzako zenbait fasetan. Zelula horiek desberdinu gabeak dira eta autoberritzeko eta zelula-leinu anitzetarantz desberdintzeko gai dira (1,2). Morulatik eratorritako enbrioi-zelula amak totipotenteak dira. Hau da, organismo bateko zelula mota guztietan desberdintzeko gaitasuna dute eta indibiduo osoa ere sor dezakete (3,4). Aldiz, blastozitotik eratorritako enbrioi-zelula amak pluripotenteak dira eta edozein zelula motatan desberdinu daitezke, plazentako zeluletan izan ezik (2). Horrela, enbrioi-garapenean hasieran, zelula horiek bikoiztu egiten dira 3 hozi-geruzak (ektodermo, mesodermo eta endodermo geruzak) sortzeko. Garapenean zehar, geruza bakoitzetik zelula ama berriak sortzen dira organo eta ehunen formazioa bideratzeko. Zelula horiek multipotenteak dira, beraz zelula espezializatuen mota mugatu batean soilik desberdinu daitezke (5). Hortaz, endodermotik digestio- eta arnas aparatua sortuko dira; mesodermotik muskuluak, ehun konektiboa, hezurak, dermisa, odol-zelulak... eratuko dira eta ektodermotik nerbio-sistema, epidermisa, ilea, begiak eta azakalak bezalako ehunak eratuko dira (6). Ehunen garapena bideratuta dagoenean, zelula amek aldaketak pairatzen dituzte helduaroan ehunen mantentze eta birsortzean parte hartuz (7).

1. irudia. Zelula ama pluripotente baten patua.



Zelula ama bat bere gain bikoiztu daiteke zelula ama pluripotente gehiago sortuz edo leinu mota konkretu bateko zelula ama multipotenteetan desberdinu daiteke.

Leinu horretako zelula multipotente horiek zelula mota desberdinak sor ditzakete. Adibidez, garuneko zelula ama multipotenteak garuneko zelula mota ezberdinak sortuko ditu (neurona eta glia zelulak); zelula ama hematopoiotikoak odol-leinuko zelulak sortuko ditu (eritrozitoak, leukozitoak...).

Ehun helduetan zelula ama helduak beren bizi-zikloari jarraituz zatitzen dira, leinu berezietako zelula berriak sortuz. Horiek, enbrioi-zelula amak ez bezala, multipotenteak dira eta ez dira gai hainbat zelula motatan desberdintzeko (8). Horrela, organismoak zelula horiek erabiltzen ditu kaltetuta

dagoen ehun bat berritzeko. Alabaina, berriztapen-tasa hau mugatua da eta indibiduoaren adina aurrera doan heinean zelula horien gaitasuna murrizten doa. Zelula ama helduak, enbrionarioak ez bezala, gizaki helduen ehunetako nitxo ezberdinetan kokatzen dira eta berritze-tasa txikia dute; izan ere, G0 aldian mantentzen dira eta soilik estres-egoera konkretuetan aktibatuta edo desberdintzen dira (1. irudia) (9).

2. Garuneko zelula amak

Urteetan zehar, zelula ama neuronalak garapeneko momentu zehatzetan soilik zeudela uste zen. Baina zelula hauek helduaroan ere agertzen direla eta neurona eta glia zelulak sortzeko gaitasuna dutela ikusi da (10). Hau da, neurogenesisia burutzeko gaitasuna dutela.

Neurogenesisia garuneko nitxo espezifikoetan gertatzen dela ikusi da, hala nola bentrikulu azpiko nitxoan eta hipokanpoko granulu azpiko gunean. Lehenengo kasuan, nitxo horretatik sortzen diren neuronak estuki loturik daude usaimenarekin, eta hipokanpoko granulu azpiko zelula amak sortzen dituzten neuronak, berriz, ikasteko gaitasunarekin eta oroimenarekin erlazionatzen dira (11,12).

Esan bezala, karraskarrietan neurogenesisia etapa helduetan gertatzen dela baieztatu da, baina gizakietan, nahiz eta argi dagoen neurogenesisia egon badagoela, oraindik ez dago argi zein adinera arte gerta daitekeen neurona eta glia zelula berrien sorrera hau. Ikerketa ezberdinek iritzi kontrajarriak dituzte honi buruz, adinaren menpekoea eta nitxo menpekoea dela baitirudi. Neurogenesisia 7-13 urte bitartera arte gertatzen dela ikusi da, baina 18-77 urte bitartean zalantza handiagoak daude (13,14).

Gizakiaren garunean egindako azken ikerketek adierazten dute (10) hipokanpoko granulu azpiko eremuan behintzat neurogenesi zerbait gertatzen dela. Gainera, ikertzaile horiek ikusi dute zelula ama neuronalek berezkoa duten ugartze-gaitasunaren gutxitzea gertatzen dela hipokanpoa kaltetzen duten hainbat gaixotasun neurodegeneratibotan, hala nola alboko esklerosi amiotrofikoa (AEA), Huntington edo Parkinsonen gaixotasunetan. Hori gertatzen da zelula hauek G0 fasean gelditzen direlako (10), neurona eta glia zelulen berritzea gutxituz.

Garuneko zelula amen desberdintzapenean geroz eta garrantzi handiagoa hartzen doaz neurotrofina deritzen proteinak; izan ere, prozesu ezberdinetan eragiten dute, hala nola zelulen desberdintzapenean. Neurotrofina horien artean nerbio-sistemaren hazkundera eragin dezaketen proteina batzuk aurki ditzakegu; hazkunde-faktore neurotrofikoak (neurotrophic growth factor, NGF) edo garunetik datorren hazkunde-faktorea (brain derived neurotrophic factor, BDNF), adibidez (15).

Gaixotasun neurodegeneratiboei aurre egiteko estrategiak diseinatzeari dagokionez ikertzaileek urte asko daramatzate tratamendu desberdinen atzetik. Izan ere, gaixotasun hauek pairatzen dituzten pazienteek eta beren ahaideek jasan behar dituzten zama ekonomiko eta sozialak handiak dira.

Asko izan dira gaixotasun neurodegeneratiboei aurre egiteko farmakoetan oinarrituta sortu diren tratamendu eta farmakoak. Ezagunenak, levodopa Parkinson gaixotasunean (PD) (16) eta tetrabezina, dopamina gutxitzaila, Huntington gaixotasunean (HD) dira (17). Terapia horiek gaixotasunaren sintomatologia era eraginkorrean baretzea lortu badute ere, ez dira nahikoak izan patologia guztiz sendatzeko ezta mindutako ehuna berritzatzeko ere. Gaur egun, zelula amen desberdintzapen-gaitasunak; BDNF, GDNF, NT3 eta NGF neurotrofinen ekoizpenak; eta erakutsi duten immunomodulazio-ahalmenak zelula motarik aproposena bilakatzen ditu zelula ama helduak neuroendekapen-gaixotasunei aurre egiteko. Enbrioletatik lortutako burmuineko zelula amak erabili izan badira ere, horien erabilerak dakartzan buruhauste etikoak ekidin nahian, zelula ama helduak zein zelula somatiko desberdinetatik eratorritako zelula ama bideratuak (iPSCs) erabiltzea da aproposena (18). Horren harira, zelula amak, PD/HD ikertzeko erabilitako animalietan (19,20)

Patricia García-Gallastegi, Janire Urrutia, Igor Irastorza, Jon Luzuriaga, Miren Revuelta

erabiltzeaz gain, giza entsegu klinikoetan ere izan dira erabiliak. Horrela, 2018an, lehenengo aldiz sartu ziren iPSCetatik eratorritako neurona dopaminergiko aitzindariak PDa pairatzen zuen paziente baten putamenean (21). Gaixotasuna guztiz sendatzea lortu ez bazuten ere, emaitza itxaropentsuak lortu ziren, zelulen isolamendu, hazkunde, txertatze eta segurtasunari dagokionez.

Beraz, garrantzitsua da zelula ama neuronal hauen funtzioa ondo ezagutzea, zahartzaroak berak edo beste gaixotasun neurodegeneratiboek dakartzaten zelula hauen agortzeak dituen ondorio kognitiboak ekidin edo leundu ahal izateko.

3. Minbizi-zelula amak

Zelulen ziklo zelularra oso erregulatuta dago bai garapena bai eta birsortzea modu antolatu batean gertatzeko. Dena den, batzuetan kontrolatu gabeko zelulen ugaritzea gertatzen da, minbizia sortuz. Minbiziaren aurkako tratamenduekin zelulen zatiketa inhibitzen da, baina badaude minbizi-kasu batzuk ez diotenak tratamendu kimikoari (kimioterapia) erantzuten, bertan dauden minbizi-zelula amek erresistentzia erakusten baitute (22). Horretarako hainbat mekanismo garatu dituzte. Minbizi-zelulak zitotoxikoak diren hainbat farmakoren aurka erresistente bilakatzen dira farmakoaren kanporanzko fluxua handituz ABC deituriko garraiatzaileen bidez. Bestalde, ikusi da aldehido deshidrogenasaren aktibitatea areagotuta dutela, zitotoxikoak diren konposatuak kanporatzeko mekanismoa. Biziraupenarekin lotutako seinalizazio-bideetan parte hartzen duten zenbait proteinen gainregulazioa erakusten dute. Horrez gain, zelula horiek metabolismoa aldatuta dute, gehienbat glukolisia erabiltzen baitute energia lortzeko. Tumorearen mikroinguruneak eta zelula barneko estimuluek erresistentzia erakusten duten zelula horiek kieszente bihurtzen laguntzen dute zelula-zikloa geraraziz eta hipoxia eta inflamazio-sareak sortzen ere lagundu dezakete. DNA erreparatzeko mekanismoak ere areagotuta eduki ditzakete tratamenduaren ondoriozko DNA kalteak erreparatzeko, eta mekanismo antiapoptotikoak ere areagotuta dituzte (22).

Tumoreak, histologikoki, heterogeneoak dira, nahiz eta jatorriz zelula bakar batetik eratorriak izan (22). Heterogeneotasun hori hierarkiaren hipotesiaren bitartez azal daiteke. Horren arabera, tumorea zelula-populazio desberdinez osatuta dago, horien artean zelula amak aurkitzen direlarik (23). Minbizi-zelula amaren teoriak dio tumoreen hazkundera ezkutuan eta kopuru txikian dauden zelula amek elikatzen dutela (24).

Zelula horiek zenbait ezaugarri komun dituzte ohiko enbrioi-zelula amekin, hala nola ugaritzeko eta beren burua berritzeko gaitasuna (25); horiek dira, zehazki, tumorea bere heterogeneotasun guztiarekin birsortzeko gaitasunaren arduradunak (23). Hortaz, minbizi-zelula guztiek ez dute tumore berriak sortzeko gaitasun bera. Heterogeneotasun hori, hain zuzen, tumorea hedatzeko eta metastasiak sortzeko gaitasuna eskaintzen duen ezaugarria da. Heterogeneotasun hori gertatzen den etengabeko mutagenesiaz gain, tumore batzuk minbizi-zelula ametatik sortzen direlako agertzen da. Litekeena da minbizi-zelula ama horiek zelula-ama normalen autoberritzea desregulatzen duten mutazioetatik sortzea(22).

Minbizi-zelula amaren existentziaren lehen ebidentzia 1990eko hamarkadan burututako leuzemia mieloide akutuari (LMA) buruzko ikerketetan identifikatu zen. Hamarkada bat geroago, bularreko minbizian aurkitu ziren, zelula amen kontzeptua tumore solidoetara hedatuz. Gaur egun, zelula amak zenbait tumore solidoetan identifikatu dira, haien artean kolon eta ondesteko minbizian (26).

Aurkikuntza horren ostean, ikerketa askok minbizi-zelula ametan jarri dute arreta. Izan ere, zelula horiek tumoreak sortzeko gaitasun altua aurkezteaz gain, minbizia tratatzeko ohiko farmakoen aurreko erresistentzia garatu dezakete, hala nola kimioterapia eta erradioterapiaren aurreko erresistentzia (23). Ehun heldu osasuntsuetan zelulak normaltasunez berritzen dira, zelula ama endogenoak aktibatu eta ugaltzearen mende dagoen bezala, tumore gaiztoetan zelulak berritzea tumore-zelula amak aktibatzearen mende dago (27). Teoria horrek behaketa klinikoak azaltzen ditu, hala nola hasieran arrakastatsua izan den terapia baten ondoren gertatutako pazienteen errejidiba, eta tumore-latentzia eta metastasiaren fenomenoak (28). Erresistentzia horren garapena, besteak

beste, ABC (ATP-binding cassette) garraiatzaileei esker gertatzen da (29), baita DNA konpontzeko mekanismo eta proteina antiapoptotikoak edukitzeagatik ere (25). Hori dela eta, zelula amen aurka bideratutako terapia berrien beharra agerian gelditzen da.

Gaixotasun neurodegeneratiboen kasuan gertatzen denaren kontra, minbiziaren aurkako terapiak diseinatzeko orduan ez dira zelula amak erabiliko, tumoreen parte diren minbizi-zelula amei egin beharko zaie eraso ordea. Horrela, zelula ama guztien (tumoral zein osasuntsuen) amankomunak diren ezaugarriak hartu behar dira kontuan minbizi-zelula amekin amaitzeko. Besteak beste Sox9, Sox2, Oct4 eta Nanog genea markatzaileak erabil daitezke minbizi-zelula amak identifikatzeko (30). Gainera, beren hazkunde-ratio zein desberdintzapen-ahalmena modulatzan duten Notch, Wnt eta Sonic Hedgehog (SHH) seinalizazio-bideei eraginez zelulen biziraupen eta patua kontrola daitezke. Esate baterako, pankreako intsublastoma minbizietan Notch bidea inhibitzean minbizi-zelula amen erresistentzia eta biziraupena txikitzen dela publikatu izan da (31). Ildo beretik, Notch bidea eta Sonic Hedgehog bidearekin gurutzatzen den WNT/ β -Katenina bideak ere garrantzi azpimarragarria dauka minbizi-zelula amen erresistentzia-ahalmenean (32). Lehen aipatu bezala, SHH bidea zelula amen autoberritze-prozesuarekin dago lotuta, eta, ondorioz, minbizi-zelula amen hazkunde-seinalizazioetan ere garrantzitsua izango zela espero zitekeen. Horrela, tiroide minbizi anaplastikoaren minbizi-zelula ametan SHH bidea isilaraziz haien autoberritze-ahalmena txikitzea eta erradiazioarekiko sentibilitatea handitzea lortu da (33, 34).

Ondorioz, minbizi-zelula amen eta tumorigenesiaren teoriaren arabera, ikuspeirik onartuena da minbizi-zelula amen jatorriak zelula ama heldu multipotente arruntekin lotura estua duela. Zelula ama heldu horiek eraldaketa-prozesu batean sartzen dira, mutazio genetikoaren efektu konbinatuaren eta nitxo zelularren perturbazioaren ondorioz. Beraz, zelula mota desberdinen portaera ulertzeko, ehun heldu osasuntsuetako zelula ama espezifikoek nola jokatzen duten jakitea egoera espezifikoetan homeostiaren galera nola gertatzen den ezagutzea bezain garrantzitsua da.

4. Zelula amak ehun-ingeniaritzan

Ehun-ingeniaritza honela definitu zen 1988an National Science Foundation tailerrean: “Ingeniaritza eta bizitza-zientzien printzipioak eta metodoak aplikatuz, ugaztunen ehunen funtzioa ulertu, mantendu, berreskuratu eta hobetzeko ordeko biologikoak ikertu eta garatuko dituen zientziaren arloa”. Ehun-ingeniaritza diziplina anitzeko arlo erlatiboki berria da, eta medikuntza kliniko, materien zientzia, ingeniaritza mekaniko eta genetika bezalako diziplinak elkarrekin lotzen ditu (35). Ehun-ingeniaritzak mintu edo galdutako ehun-funtzioen berreskurapena planteatzen du hiru dimentsioko aldamiotan zelula amak eta hazkunde-faktoreak ereinez (36). Horri “ehun-ingeniaritza hirukote” deritza eta biorreaktoreetan konfiguratu izan daiteke ingurumen kontrolatua (37,38).

Mindutako ehun edo organismoa mantendu, berreskuratu edo hobetzea da ehun-ingeniaritzaren helburu nagusia. Ehunek beren ezaugarri espezifikoak dituzte eta haien birmoldaketa natural, birsorkuntza eta autokonponketako gaitasunak kontuan eduki beharreko ezaugarri garrantzitsuak dira material berrien sorreran. Material berrien ikerketaren helburu nagusietako bat material bateragarriak sortzea da, zeinek zelulei birsorkuntza-seinaleak horni diezazkiekete. Horrez gain, ehun-ingeniaritza, ingurumen fisiologikoaren antzeko ezaugarriak dituzten material biomimetikoen aurkikuntzara bideratua dago, zelulen ugaltze, atxikidura eta desberdintzapena hobetzeko asmoz (39).

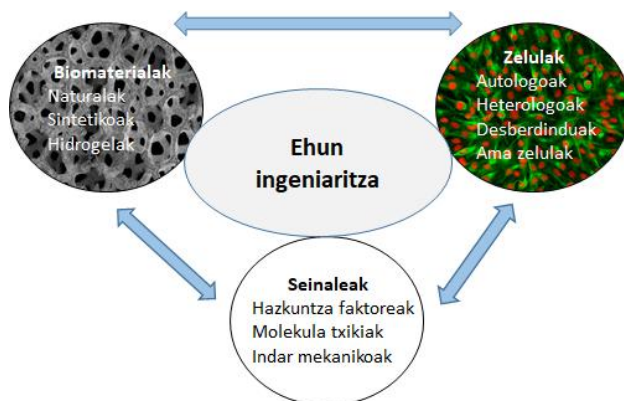
Ehun-ingeniaritzaren ikerketetan zelula ama ezberdinak ikertu dira, kasu bakoitzean egokienak erabili ahal izateko. Zelula ama enbrionario, zelula ama heldu eta induzituriko zelula amek emaitza onak erakutsi dituzte arlo honetan. Hala ere, lortzeko errazena izanik eta pazienteen ehun ezberdinetatik lor daitezkeenez, zelula ama helduetan sakondu dira birsorkuntza-terapien ikerketak azken urteetan, batez ere, zelula ama mesenkimal eta hematopoietikotik.

Patricia García-Gallastegi, Janire Urrutia, Igor Irastorza, Jon Luzuriaga, Miren Revuelta

Zelula amak erabiliak diren ehun-ingeniaritzen artean ezagunena odol-transfusioak dira. Horrez gain, beste hainbat ehunen birsorkuntza-terapia eta ikerkuntza asko zabaldu dira. Horien artean hezur-muineko transplanteak aurki ditzakegu (40), baita hezur-transplanteak ere, biztanleriaren zahartzea dela eta, mota honetako eskariak handitzen ari direlarik (41, 42, 43). Hezur-ehun ingeniartzak begia bota diete osteoblastoekin erlazonaturiko zelula amei, etorkizuneko terapietan erabiliak izateko (44). Badaude beste ehun batzuen birsorkuntza-terapietan zelula amak erabiliak diren ikerkuntzak ere, adibidez, azal (45), kartilago (46), miokardio (47) edota odol-hodien birsorkuntza (48).

Ehun-ingeniaritza hauen artean, gazezur eta aurpegikoa pauso bat aurrerago doa hezur, listu-guruin, lotailu periodontal, mukosako zementu eta dentina bezalako aho- eta hortz-ehunen birsorkuntzarako biomaterialen garapenean (49). Horien artean, barailezuraren gabeziak sortzen dituen arazoak konpondu nahirik periodontoaren birsorkuntza-terapiak asko hobetu dira. Hortz-piezen galerak barailezuraren birxurgapena eragin dezake, ondoren jarriko diren inplanteen txertaketa eragotziz. Arazo horri irtenbidea eman nahirik, ongi ezaguturiko hezur-ehunen birsorkuntza-teknika gidatuak garatu dira, “mintzez babesturiko hezur-birsorkuntza” izenez ezagutuak. Teknika hori hesi-mintzetan oinarritzen da gandor albeolarreko akatsak konpontzeko, hortz-inplanteen inguruan kalteturiko hezuraren hazkundera areagotuz (50).

2. irudia. Ehun-ingeniaritza hirukotea.



Bestalde, pertsonalizaturiko aldamioren (ingelesetik ‘scaffold’) garapena bultzatzeko beharra dago banakako pazienteentzat. Pertsonalizaturiko aldamiok hiru dimentsioko (3D) inprimagailuak erabiliz egin izan dira laser estereolitografia teknikaren bidez. Metodo horrek, pazienteen eskaner edo ordenagailuko simulazioen informazioa erabiliz, hiru dimentsioko aldamiok ekoiztea baimendu du (51). Metodo berriei esker, aldamio horiek zelulak eduki ahal izateko ere molda daitezke (52).

Ingurumen desberdin edo zailtara egokitzeko erraztasuna zelula amek berezkoa duten ahalmena da. Horri esker, aldamiok dituzten ezaugarri fisiko-kimikoei (malgutasun, zurruntasun edota faktore trofiko desberdinen aurkezpena) aurre egin eta horien barnean bizirauteko kapaz dira zelula amak. Askok dira azken urteotan aldamio/zelula ama binomioarekin lan egin duten laborategiak eta etorkizunerako emaitza itxaropentsuak lortu dira. Adibidez, gure taldeak gizakien hortz-mamiko zelula amak (hDPSCs, ingelesez) erabili ditu giza zein txerri-ehun adiposotik eratorritako apar solidoko materialez sortutako aldamioetan sartzeko eta haien osteo- zein adipo-desberdintzapena aztertzeko (53). Beste kasu batzuetan, titanio-eraztunak ere erabili dira hezur-muinetik eratorritako zelula ama mesenkimalen desberdintzapena kontrolatzeko eta saguetan hezurra sortzeko. Ehun mesenkimalez gain, bestelako ehunak birsortzeko materialak ere testatu dira. Horrela, nerbio-ehuna bezalako ehun bigunetan lan egiteko mota desberdinetako hidrogelak testatu dira nerbio-ehunetako zelula amekin batera. Horiek zelulen norabidetzea zein desberdintzea kontrolatzea bermatu dute (54).

Laburbilduz, ehun-ingeniaritzaren hiru zutabeak zelula amak, aldamiok eta hazkunde-faktoreak dira.

5. Eztabaida

Gaixotasun neurodegeneratiboak, minbiziak eta ehun-ingeniaritzak biomedikuntza eta osasun-zientzien puntan kontrajarritako hiru arlo guztiz desberdin badira ere, badute faktore garrantzitsu bat amankomunean; zelula amak, alegia.

Gorago aipatu dugun bezala, zelula amak ezinbestekoak dira organismoaren egitura eta organo desberdinen fisiologia egoki mantentzeko. Haien ezaugarri garrantzitsuenak autoberritzeko eta leinu mota desberdinetara desberdintzeko ahalmena dira. Giza gorputzean aurki daitezkeen zelula amak desberdinak izan daitezke haien jatorriari zein potentzialari so eginez gero. Berriro laburki, enbrioiaren garapenaren lehenengo bikoizketa zelularretan zelula totipotenteak aurki ditzakegu, blastozito barneko masa zelularrean zelula ama pluripotenteak eta giza ehun helduetako nitxo espezializatuetan zelula ama multipotenteak aurki ditzakegu. Ikertzaile askoren aburuz zelula ama helduak dira, hain zuzen ere, ehun-ingeniaritzan, gaixotasun neurodegeneratiboetan eta minbiziaren aurkako terapietan itu bezala erabili beharko lirartekeen zelulak (55).

Berrikuspen honen helburua izan da biomedikuntzan gaur egungo erronka nagusiei aurre egiteko zelula amek eskaintzen dituzten abantailak nabarmentzea. Atal bakoitzean azpimarratu den bezala, asko dira gaur egun zelula amekin egin diren ikerketak. Gainera, ikerketa basikoa aurrera doan heinean, terapia eta ikerketa translazionalak ere aurrera dirau. Zelula ama desberdinek dituzten berezko ezaugarri, izaera eta berezitasunak (proliferazioa, desberdintzea, biziraupena) ezagutzea ezinbestekoa da mota bakoitza nahieran eta aplikazio desberdinetan erabiltzeko.

Zelula ametan oinarritutako terapiak hartu duten garrantzia azken urteotan gizakietan testatzen hasiak diren saiakuntza klinikoen gorakada nabarmenean antzeman daiteke. Horrela, <https://clinicaltrials.gov/> webgunean aurki ditzakegu adibideetako batzuk: asmari aurre egiteko zelula amen erabilera (NCT04883320), zelula ama mesenkimatiko autologoaren erabilera barailako hezur-birsortzean (NCT02755922), Huntington gaixotasunari aurre egiteko zelula amen erabilera (NCT04219241), bularreko minbizian minbizi-zelula amei kontra egiteko medikamentuen saiakuntza klinikoa (NCT01190345).

Amaitzeko, zelula amek duten potentzialaren zati txiki bat ikusteko kapaz izan bagara ere, beharrezkoa izango da hurrengo urteetan zelula hauen ikerketan esfortzua areagotzea, guztiz ezagutu ditzagun. Lan honetan argi geratu den bezala, zelula hauen aplikazioa jakintza-alor anitzekoa da. Gainera, zientzia basikotik zientzia translazional eta klinikora jauzia emateaz gain, industrian eta merkatuan ere inpaktu handia izan dezakeen gaia da. Jada heldu den etorkizunean, terapia individualizatuek eta ehun-ingeniaritzako material bioaktiboek asko izango dute esateko zelula amen ikerketaren kudeaketan.

6. Erreferentziak

1. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981 Uzt 9;292(5819):154-156.
2. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*. 2000 Urt 7;100(1):157-168.
3. Kucia M, Wu W, Ratajczak MZ. Bone marrow-derived very small embryonic like stem cells: their developmental origin and biological significance. *Dev. Dyn*. 2007 Abe;236(12):3309-3320.
4. Can A. A concise review on the classification and nomenclature of stem cells. *Turk. J. Haematol*. 2008 Eka 5;25(2):57-59.
5. Chen PM, Yen ML, Liu KJ, Sytwu HK, Yen, BL. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells. *J. Biomed. Sci*. 2011 Uzt 18;18(1):49.

Patricia García-Gallastegi, Janire Urrutia, Igor Irastorza, Jon Luzuriaga, Miren Revuelta

6. SEER Training Modules, Cancer Registration and Surveillance Modules. U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. 5 ,July 2022.
<https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/tissues.html#:~:text=The%20tissues%20derived%20from%20the,nerve%20tissue%2C%20salivary%20glands%2C%20and>.
7. Verfaillie CM. Adult stem cells: assessing the case for pluripotency. *Trends Cell Biol.* 2002 Aza;12(11):502-8.
8. Worku MG. Pluripotent and Multipotent Stem Cells and Current Therapeutic Applications: Review. *Stem cell cloning.* 2021 Apr 12;14:3-7.
9. Wagner W, Horn P, Bork S, Ho AD. Aging of hematopoietic stem cells is regulated by the stem cell niche. *Exp Gerontol.* 2008 Aza; 43(11):974-980.
10. Moreno-Jiménez EP, Terreros-Roncal J, Flor-García M, Rábano A, Llorens-Martín M. Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans. *J Neurosci.* 2021 Mar 24;41(12):2541-2553.
11. Doetsch F , García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci.* 1997 uzt 1;17(13):5046-61.
12. Seri B, García-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci.* 2001 ira 15;21(18):7153-60.
13. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, James D, Mayer S, Chang J, Auguste KI , Chang EF, Gutierrez AJ, Kriegstein AR, Mathern GW, Oldham MC, Huang EJ, Garcia-Verdugo JM , Yang Z , Alvarez-Buylla A. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature.* 2018 Mar 15; 555 (7696):377-381.
14. Boldrini M, Fulmore CA , Tartt AN , Simeon LR , Pavlova I, Poposka V, Rosoklija GB, Stankov A, Arango V, Dwork AJ, Hen R, Mann JJ. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell.* 2018 Api 5;22(4):589-599.
15. Huang EJ, and Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual review of neuroscience.* (2001); 24, 677-736.
16. Luzuriaga J, García-Gallastegi P, García-Urkia N, Pineda JR, Irastorza I, Fernandez-San-Argimiro FJ, Briz N, Olalde B, Unda F, Madarieta I, Ibarretxe G. Osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells in decellularised adipose tissue solid foams. *Eur. Cell. Mater.* 2022 Mar 21; 43:112-129.
17. Crende O, García-Gallastegi P, Luzuriaga J, Badiola I, de la Hoz C, Unda F, Ibarretxe, G, Pineda JR. Is There Such a Thing as a Genuine Cancer Stem Cell Marker? Perspectives from the Gut, the Brain and the Dental Pulp. *Biology.* 2020 Aza 2020; 9(12): E426.
18. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA.* 2014 Apr 23-30;311(16):1670-1683.
19. Pidgeon C, Rickards H. The pathophysiology and pharmacological treatment of Huntington disease. *Behavioural Neurology.* 2013; 26(4):245-253.
20. Parmar M, Grealish S, Henchcliffe C. The future of stem cell therapies for Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience.* 2020 Ots;21(2):103-115.
21. Cyranoski D. (2018). 'Reprogrammed' stem cells implanted into patient with Parkinson's disease. *Nature.* 2018 Aza 14.
22. Pardal R, Clarke M, Morrison S. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003 Abe; 3: 895-902.

23. Martins-Neves SR, Sampaio-Ribeiro G, Gomes CMF. Chemoresistance-Related Stem Cell Signaling in Osteosarcoma and Its Plausible Contribution to Poor Therapeutic Response: A Discussion That Still Matters. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 27;23(19):11416.
24. Nassar D, Blanpain C. Cancer Stem Cells: Basic Concepts and Therapeutic Implications. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2016 Mai; 11: 47-76.
25. Vincent A, Ouelkdite-Oumouchal A, Souidi M, Leclerc J, Neve B, Van Seuningen I. . Colon cancer stemness as a reversible epigenetic state: Implications for anticancer therapies. In *World Journal of Stem Cells.* 2019 Aza; 11 (11):920-936.
26. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: Accumulating evidence and unresolved questions. *Nat. Rev. Cancer* 2008 Urri; 8:755-768.
27. Massard C, Deutsch E, Soria JC. Tumour stem cell-targeted treatment: Elimination or differentiation. *Annals of Oncology.* 2006 Aza 1; 17(11):1620-1624.
28. Hirata A, Hatano Y, Niwa M, Hara A, Tomita H. Heterogeneity of colon cancer stem cells. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2019 Mai 28; 1139:115-126.
29. Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 51: 1-28.
30. Park H J, Han A, Kim JY, Choi J, Bae HS, Cho G, Shin H, Shin EJ, Lee K, Kim S, Lee JY, Song J. (2022). SUPT4H1-edited stem cell therapy rescues neuronal dysfunction in a mouse model for Huntington's disease. *Npj Regenerative Medicine.* 2002 Urt 19;7(1):8Wang K, Wu X, Wang J, Huang J. Cancer stem cell theory: Therapeutic implications for nanomedicine. *Int. J. Nanomed.* 2013 Api 8; 8: 899-908.
31. Cyranoski D. (2018). 'Reprogrammed' stem cells implanted into patient with Parkinson's disease. *Nature.* 2018 Aza 14.Kozovska Z, Gabrisova V, Kucerova L. Colon cancer: Cancer stem cells markers, drug resistance and treatment. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2014 Urri 15; 68(8): 911-916.
32. Sherman-Samis M, Onallah H, Holth A, Reich R, Davidson B. SOX2 and SOX9 are markers of clinically aggressive disease in metastatic high-grade serous carcinoma. *Gynecologic Oncology.* 2019 Eka;153(3):651-660.
33. Capodanno Y, Buishand FO, Pang LY, Kirpensteijn J, Mol JA, Argyle DJ. Notch pathway inhibition targets chemoresistant insulinoma cancer stem cells. *Endocrine-Related Cancer.* 2018 Ots;25(2):131-144.
34. Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin Pathway in Cancer: Update on Effectors and Inhibitors. *Cancer treatment reviews.* 2018 Urt; 62:50-60.
35. Wang K, Wu X, Wang J, Huang J. Cancer stem cell theory: Therapeutic implications for nanomedicine. *Int. J. Nanomed.* 2013 Api 8; 8: 899-908.
36. Kozovska Z, Gabrisova V, Kucerova L. Colon cancer: Cancer stem cells markers, drug resistance and treatment. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2014 Urri 15; 68(8): 911-916.
37. Berthiaume F, Maguire TJ, Yarmush ML. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 2011 Mar 17; 2:403-430.
38. Chaudhari AA, Vig K, Baganizi DR, Sahu R, Dixit S, Dennis V, Singh SR, Pillai SR. Future Prospects for Scaffolding Methods and Biomaterials in Skin Tissue Engineering: A Review. *Int J Mol Sci.* 2016 Aza 25; 17.
39. Dhandayuthapani B, Yoshida Y, Maekawa T, Kumar DS. Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review. *International Journal of Polymer Science.* 2011 Ira 11:1-19

Patricia García-Gallastegi, Janire Urrutia, Igor Irastorza, Jon Luzuriaga, Miren Revuelta

40. Simpson, E. & Dazzi, F. Bone Marrow Transplantation 1957-2019. *Front. Immunol.* 10, 1246 (2019).
41. Quarto, R. et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N. Engl. J. Med.* 344, 385-386 (2001).
42. Graziano, A. et al. Human CD34+ stem cells produce bone nodules in vivo. *Cell Prolif.* 41, 1-11 (2008).
43. Vacanti, C. A., Bonassar, L. J., Vacanti, M. P. & Shufflebarger, J. Replacement of an Avulsed Phalanx with Tissue-Engineered Bone. *N. Engl. J. Med.* 344, 1511-1514 (2001).
44. Kattimani VS, Kondaka S, Lingamaneni KP. Hydroxyapatite—Past, Present, and Future in Bone Regeneration. *Bone Tissue Regen Insights.* 2016 Abu 8; 7.
45. Margulis, A., Zhang, W. & Garlick, J. A. In vitro fabrication of engineered human skin. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ* 289, 61-70 (2005).
46. Dowthwaite, G. P. et al. The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population. *J. Cell Sci.* 117, 889-897 (2004).
47. Kofidis, T. et al. Injectable bioartificial myocardial tissue for large-scale intramural cell transfer and functional recovery of injured heart muscle. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 128, 571-578 (2004).
48. Luzuriaga, J. et al. Vasculogenesis from Human Dental Pulp Stem Cells Grown in Matrigel with Fully Defined Serum-Free Culture Media. *Biomedicines* 8, 483 (2020).
49. O'Brien FJ . Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today.* 2011 Mar 5; 14:88-95.
50. Pilipchuk SP, Plonka AB, Monje A, Taut AD, Lanis A, Kang B, Giannobile WV. Tissue engineering for bone regeneration and osseointegration in the oral cavity. *Dent Mater.* 2015 Api; 31(4):317-338.
51. Rahman SU, Nagrath M, Ponnusamy S, Arany PR. Nanoscale and Macroscale Scaffolds with Controlled-Release Polymeric Systems for Dental Craniomaxillofacial Tissue Engineering. *Materials (Basel).* 2018 Abu 20;11:1-28.
52. Stevens MM. Biomaterials for bone tissue engineering. *Materials Today.* 2008 Mai; 11:18-25.
53. Jakab K, Neagu A, Mironov V, Markwald RR, Forgacs G. Engineering biological structures of prescribed shape using self-assembling multicellular systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004 Mar 2; 101:2864-2869.
54. Peer E, Tesanovic S, Aberger F. (2019). Next-Generation Hedgehog/GLI Pathway Inhibitors for Cancer Therapy. *Cancers.* 2019 Apr 15;11(4):538.
55. Eugeni N. Antonov, Victor N. Bagratashvili, Martin J. Whitaker, John J. A. Barry, Kevin M. Shakesheff, Alexei N. Konovalov, Vladimir K. Popov, Steven M. Howdle. Three-Dimensional Bioactive and Biodegradable Scaffolds Fabricated by Surface-Selective Laser Sintering. *Adv. Mater.* 2004 Abe 20; 17 (3):327-330.