

Oskar Fernandez-Capetillo: “Saririk inportanteena da gehien gustatzen zaidan horretan egiten dudala lan”

Rementeria Argote, Nagore

Elhuyar Zientziaren Komunikazioa

Bilbotarra. 31 urte. Swiss Bridge saria jaso du minbiziaren esparruan egin dituen ikerketengatik. Oskar Fernandez-Capetillo da ikertzaile gazte hau. Han eta hemen ibili da ikerketan, eta, orain, Madrilen egiten du lan, Onkologia Ikertzeko Zentro Nazionalean (CNIO); ezegonkortasun genomikoaren laborategiaren burua da han. Ez da geldirik egotekoa, baina une batez geldiarazi, eta minutu batzuk egin ditugu elkarrekin solasean.

Oso esparru zehatzari lotu zataizkio beti: minbiziaren ikerketari. Zergatik minbizia?

Nik oso argi neukan minbiziari buruz egin nahi nuela ikerketa. Beste ikertzaile askori gertatzen zaien bezala, inportanteena norberaren kontu pertsonalak dira. Eta, nire kasuan, inguruko jende askotxo eraman du minbiziak. Ikertzaile izan behar nuela ere argi neukan, oso kuriozosa naiz eta; beti daukat zerbait buruan, galderaren bat. Bada, ikertzaile izan behar nuenez, minbizia aukeratu nuen gaitzat.

Urriaren 18an Zurich-en izan zinen Swiss Bridge saria jasotzen. Zer sari da hori?

Swiss Bridge berez da Europa mailan minbizia ikertzen duten erakunde nazional guztien artean osatzen duten beste erakunde bat, eta urtero ematen du sari hori. Europako ikertzaileen curriculumak jasotzen dituzte horretarako; eta, beraz, curriculumak da saritzen dutena.



CNIO

Irakurri dugunez, saria honengatik eman dizute: “tumoreen ezabaketan e2f1 geneak duen funtzioa ikertzeagatik”.

Hori ez da guztiz zehatza. Saria, izatez, Washingtonen egindako lanarengatik da: minbizian histonek duten funtzioa ikertzeagatik.

Ikerketan inor ez da aberasten, noski; eta saria ikertzen jarraitzeko eman zidaten. Eta ikerketa beste proiektu honetan egingo dut, e2f1 genearen ikerketan, hain zuzen ere. Horretarako eman zidaten saria.

Dena dela, niretzat saririk inportanteena da gehien gustatzen zaidan horretan egiten dudala lan, eta gauzak oso ondo doazela.

Biokimika-ikasketak eta doktoretza EHUKo Zientzia eta Teknologia Fakultatean, genetika-laborategian, egin eta gero joan zinen Washingtonera doktoretza ostekoa egitera. Hiru urte egin zenituen han. Hango ikerketa zer zen?

Ikerketa inportanteenak han egin nituen. Badakigunez, gure informazio genetikoa DNA molekulan dago; baina DNA molekula hori ez dago biluzik, nolabait esateko. DNA beste konposatu batzuek babesten dute, proteina batzuek. Konposatu horiek histonak dira.

“ikerketan ez da inor aberasten, noski; eta minbiziaren ikerketako Swiss Bridge saria ikertzen jarraitzeko eman zidaten”

Badakigu histonek DNA babesten dutela. Baina uste zen funtzio estrukturala bakarrik zutela: DNA trinkotu, mihiztatu eta horrelakoak egiten zituztela. Baina guk ikusi genuen ez direla osagai pasiboak, baizik eta DNAREN babes aktiboa egiten dutela.

DNA apurtzen denean, histonek DNA konpontzen laguntzen dute, bere aurreko konfiguraziora eramaten dute. Nire ustez oso inportantea izan zen aurkikuntza hori, zeren histonek beste funtzio bat dutela ikusi genuen, lehen ezagutzen ez zena.



SWISS BRIDGE FUNDAZIOA

2005eko urriaren 18an Zurich-en jaso zuen Oskar Fernandez-Capetillok minbiziaren ikerketan jarraitzeko Swiss Bridge saria.

Horren ondoren, ikertzen jarraitu genuen. Kontuan izanda mutazio bat gene baten aldaketa dela, eta histon horiek DNAREN konponketan parte hartzen dutela, ikusi genuen minbizia gara daitekeela histonetan mutazioak metatzen direnean. Bide horretatik joan zen, gutxi gorabehera, han egindako ikerketa.

Gaur egun Madrilgo Onkologia Ikertzeko Zentro Nazionalean zaude, ezegonkortasun genomikoaren laborategiaren burua zara han. Zer da ezegonkortasun genomikoa?

Minbizi-zelulek daukaten ezaugarri bat da ezegonkortasun genomikoa. Gure DNA, gure informazio genetikoa gordetzen duen molekula hori, kromosometan dago, kromosoma-egitura du. Zelula normal guztiek kromosoma-kopuru jakin bat eta egitura jakin bat daukate; gure kasuan, adibidez, 23 kromosoma-pare. Bada, minbizi-zelulek –hori unibertatsala da– pandemonium bat izaten dute: kromosomak apurtuta egoten dira, edo elkarrekin fusionatuta... Oro har, horri guztiari deitzen zaio ezegonkortasun genomikoa; kromosoma guztiak hankaz gora daudela, alegia. ➔



Minbizi-zelulek gutxienez ezaugarri bat dute komunean: kromosomak (irudian zelula osasuntsu batenak) nahas-nahasean agertzen dira, batzuk apurtuta...

J. ADES / NHGRI

Ezagonkortasun genomikoaren laborategiko lantaldea Onkologia Ikertzeko Zentro Nazionalan (CNIO).



E2f1 genearekin ari zarete lanean. Zer funtzio dauka gene horrek ezagonkortasun genomikoaren barruan?

Oraindik oso gutxi dakigu. Esan dudan bezala, sariaren dirua hori ikertzeko da, eta hasi berriak gara. Gure tesia da ezagonkortasun genomikoak nolabait e2f1 genea aktibatu egiten duela, eta zelulak e2f1 genea erabiltzen duela adierazteko zelula horretan arazo bat dagoela. E2f1 genea espresatzen bada, zelula hil egiten da. Seinale bat da.

“gure ideia zuzena bada, e2f1 geneak kontrolatzen du minbizian zelulak deuseztatzeko prozesua”

Sinplifikatuz, guk uste dugu e2f1 genearen bidez eliminatu egiten direla ezagonkortasun genomikoa pilatzen duten zelulak. Gure tesia da e2f1 genea falta denean edo e2f1 genean mutazioak daudenean, minbizi gehiago izaten direla, minbizi-zelulak ez direlako deuseztatzen. Eta hori da, hain zuzen ere, ikertu nahi duguna.

Eta, praktikan, nola egin behar duzue hori?

Bada, saguekin ikertuko dugu, eta biologia molekularra eta estrukturala ere landu behar ditugu; beraz, ikuspegi piloa hartuko dugu aintzat. Saguekin ikerketa egiteak informazio asko ematen du. Adibidez, sagu baten zelulek ezagonkortasun genomikoa izan dezaten eragin daiteke. Hori eginda tumoreak ateratzen direla badakigu.

Printzipioz, gure ideia zuzena bada, e2f1 gene horrek kontrolatzen du prozesua, zelulak deuseztatzea, alegia. Beraz, e2f1 ez daukan sagu bati ezagonkortasun genomikoa eragiten bazaio, printzipioz, tumore askoz gehiago sortuko zaizkio.

Horretarako, e2f1 genea kendu beharko diozue saguari. Nola kentzen zaio gene bat sagu bati?

Ez da erraza. Gure munduan *knockout* izenez ezagutzen den teknika erabiltzen da. Saguaren zelula amekin egiten da lan: zelula amen genoma manipulatu da gene hori kentzeko; eta badauzkagu tresnak hori egiteko. E2f1 genea kentzen da zelulatik, eta zelula ama printzipioz pluripotentea denez, organismo heldu bat sor daiteke; eta hori da, hain zuzen ere, egiten dena, zelula ama bati genea kendu, eta hortik sagu osoa ‘berregiten’ da, sagu berri bat egiten da.

Dena dela, gero, saguetatik gizakira egin behar da jauzi. Saguak eta gizakiak ez gara berdinak.

Oraingoz, gure eredu biologikorik inportanteena sagua da. Sagua eta gizakia gauza bera ez direna argi dago. Baina askotan baliozkotzen dira gizakietan aurrez saguekin egindako ikerketak. Egia da kasu batzuetan ez dela betetzen. Batzuetan saguetan oso ondo funtzionatzen duen tratamendu batek, minbizi kentzen duen batek adibidez, ez du emaitza bera ematen gizakian. Baina beste eredu bat bilatzen dugun artean...



Gaur egun, minbizi-mota batzuk sendagarriak dira garaiz hautemanez gero. Zuk uste duzu iritsiko dela eguna minbizi-mota guztiak sendatu ahal izango direna?

Nik baietz uste dut. Are gehiago, uste dut neuk ikusiko dudala minbizi guztiak, ez dakit guztiz sendatzen, baina bai gaixotasun kroniko bihurtzen. Agian ez bost-hamar urtean, baina bai hogeita bost edo hogeita hamar urte barru.

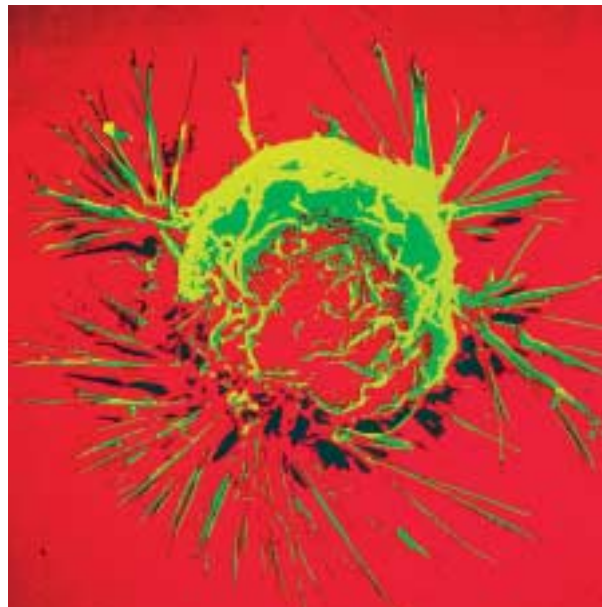
“uste dut neuk ikusiko dudala minbizi guztiak, ez dakit guztiz sendatzen, baina bai gaixotasun kroniko bihurtzen”

Zein da orain dagoen zailtasun handiena? Non dago gakoa?

Zailtasunak ez dira asko aldatu azkeneko hamar urteetan. Nire ustez, orain dagoen arazoa —eta beti egon dena— filosofikoa da. Jendeak beti uste izan du minbizia senda daitekeela gene baten kontra egindako botika batekin. Eta ideia hori oraindik ere indarrean dago. Ikerketa handienak bide horretatik doaz: e2f1-en inhibitzaileak edo beste proteina baten inhibitzaileak bilatzen dira.

Baina, nire ikuspuntutik, hori estrategia posible bat izan daiteke minbizi espezifiko batzuetan, eta kondizio jakin batzuetan... Baina falta dena da minbizi guztiak

daukaten zerbait komuna aurkitu eta horren kontra joatea, eta ez gene partikularren kontra. Ezen minbiziaren ezaugarrietako bat da minbizi-zelulek mutazioak oso arin metatzen dituztela; orduan, demagun minbizi bat deuseztatzeke e2f1 geneari eraso egiten zaiola, eta zelulen % 99 kentzen direla. Gertatzen den % 1 hori mutazioak metatzen hasten da berriro, eta beste mekanismo batzuk bilatzen ditu berriro ere beste minbizi bat garatzeko, e2f1-ekin loturarik ez duten mekanismoak.



Minbizi-zelulak tratatzeko oso erresistenteak dira, oso arin mutetzen dutelako.

Beraz, estrategiak orokorragoa izan behar du, gene-talde bati edo eragiten diona, adibidez?

Nire ustez, gene-talde baten kontra baino gehiago, printzipio biologiko baten kontra egiteak izan behar du estrategia. Pasatu den urtean, 2005ean, bi edo hiru artikulu argitaratu ziren, niretzat oso inportanteak. Lehen esan dugunez, ezegonkortasun genomikoa minbizi-zelulak dute. Eta oso inportantea da, ez bakarrik minbizi-zelula guztiak ezegonkortasun genomikoa dutela, baizik eta gure gorputzeko beste zelulek ez dutela.

Bada, artikulu horietan azaltzen ziren ikerketetan etekina aterazioten horri: diseinatu zuten entsegu bat ezegonkortasun genomikoa metatzen zuten zelulak elimintatzeko. Eta, horrela, oso emaitza ikusgarria lortu zuten (eta hedabideetan agertu ere ez zen egin): bularreko minbizia hil zezaketen botika batekin, eta bularra ukitu gabe utzi, saguetan.

Nire ustez, ikaragarrikoa izan zen. Eta jendeak ez zion arreta handirik jarri, nahiz eta aldizkari garrantzitsu batean argitara eman zen, *Nature* aldizkarian.

Mirariaren zain ote gaude?

Hori ez da zientzian bakarrik gertatzen. Gizaki guztiak berdinak gara: botila erdi-hutsik ikusten dugu. Baina jendeari esaten badiozu, adibidez, haurren leuzemia-kasu guztiak edo % 90 sendatu egiten direla, ez dio garrantzirik ematen. Eta orain dela 30 urte ez zen hori gertatzen, guztiak hiltzen ziren. Aurrerapausoak ematen dira, bai. Baina norberaren kasuan ez badu funtzionatzen... □



D. LEA / NHGRI