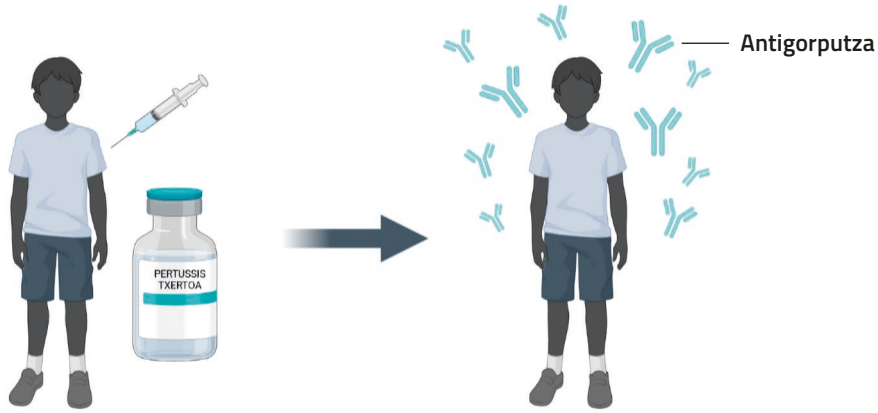
Jone Amuategi Aulestiarte[1,2], **Rocio Alonso Estrada**[2,3]
eta **Helena Ostolaza Etxabe**[1,2]
[1]Biokimika eta Biologia Molekularra saila (EHU), [2]Biofisika Institutua (UPV/EHU-CSIC), [3]Biofisika Bizkaia Fundazioa

Kukutxeztula: hurbileko begirada bat

Kukutxeztula arnasbideetako infekzio kutsakor bat da, *Bordetella pertussis* bakterioak eragiten duena eta hilgarria izan daitekeena zenbait populaziorentzat. Mundu mailako immunizazio-kanpainek egoera arintzen lagundu duten arren, 3-5 urtean behin gora-kadak erregistratzen dira. Urruti joan gabe, Osakidetzak agerraldi baten berri eman zuen Gipuzkoan 2023ko ekainean. Berrikuspen honetan, gaixotasuna, bakterioa eta haren birulentzia-faktoreak landu ditugu.



Irudia: Biorender.com-en bidez sortua.

2019. urtean, behe-arnasbideetako infekzioek 2,4 milioi pertsona hil zituzten munduan [38], eta 5 urtetik beherako haurrak eta adineko pertsonak izan ziren kaltetuenak [43]. Infekzio horien erantzuleak birus edota bakterio patogenoak izaten dira, eta pneumoniaren bakterioak, esaterako, heriotzen ia erdiak eragiten ditu [29, 43]. Bestalde, ezin aipatu gabe utzi *Coronaviridae* familiako birusak, hotzeria arruntaren eta SARS, MERS edota COVID-19 gaixotasunen eragileak. Berrikuspen honetan, nolanahi ere, kukutxeztula izan dugu aztergai, zeina *Bordetella pertussis* bakterioak eragiten baitu.

Gaitz zahar baten itzulera

Kukutxeztula edo kukurruku-eztula izen bitxia daukan gaixotasun bat da. Hala ere, ondo deskribatzen du kutsatutako pertsonek, eztul-gertakari

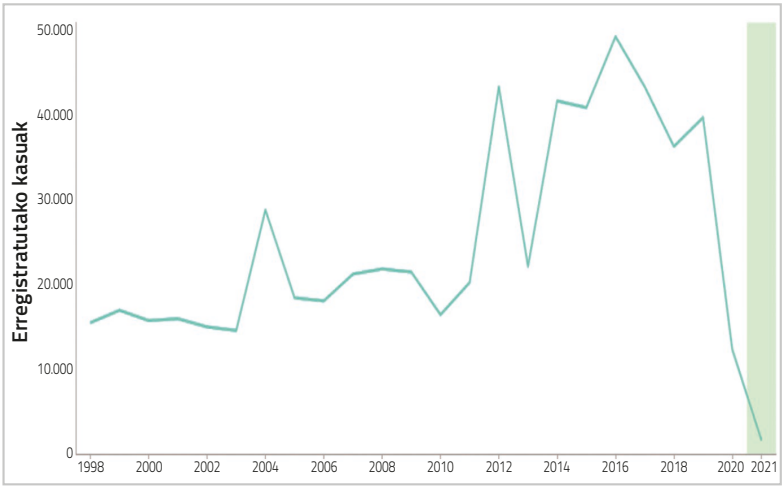
baten eta hurrengoaren artean, arnasa hartzean egiten duten soinua. Hasieran ohiko eztularen antza izan dezakeen arren, sintomek asteak edota hilabeteak iraun dezakete. Arnasa hartzeko zailtasuna, eztul-gertakari zakarrak eta sukarra eragin ditzake, besteak beste. Haur jaioberrietan apnea ere ohikoa izaten da. Gaixotasuna hasierako etapetan gainditu ezean, kasurik larrienetan heriotza eragin dezake, eta gaixoen % 90 pneumoniagatik hiltzen dira [23].

Infekzio honek haur asko gaixotzen eta hiltzen ditu oraindik munduan, baina txertoekin ekidin daiteke [16]. Osasunaren Mundu Erakundeak (OMEk) argitaratutako azken txostenaren arabera, kukutxeztularen aurkako txertoak eskuragarri egon baino lehen, haurtzaroko gaixotasunik ohikoenetako bat zen. 1950 eta 1960ko hamarkadetan, eskala handiko txertatze-kanpainek intzidentzia eta hilkortasuna % 90 jaistea eragin zuten, industrializatutako herrialdeetan behintzat (OME, 2021).

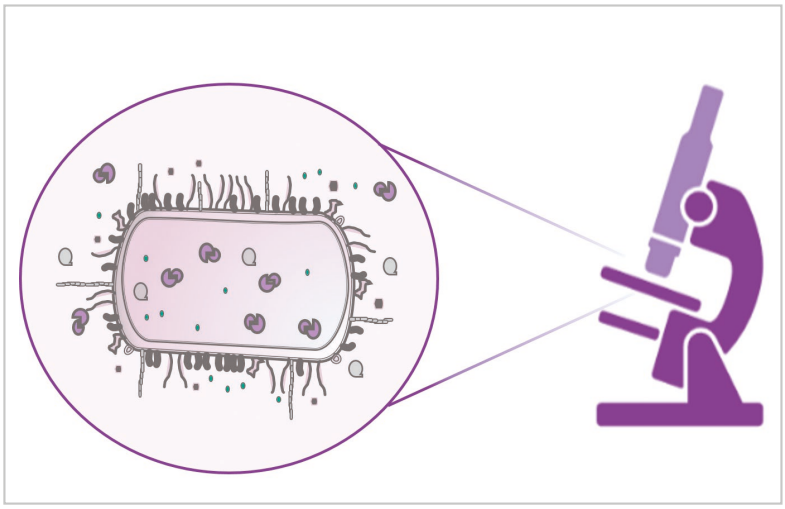
Herrialde bakoitzak immunizazio-kanpaina propioa izan dezake. Adibidez, Europako programen inguruko informazioa jasotzen du Europako Gaixotasunen Kontrolerako eta Prebentziorako Zentroaren (ECDC) webguneak. Dena den, une honetan, ohikoena da difteria, tetanos eta kukutxeztularen aurkako txerto hirukoitza batera jasotzea. Haurtzaroan zehar jasotzen da, hiru dositan. Mundu mailako estimazioen arabera, 2021ean txerto horren mundu mailako immunizazio-estaldura % 81ekoa izan zen, 2008az geroztiko baxuena [35].

Esan bezala, haurtzaroan jasotako txertoei esker, helduek oso sintoma arinak izaten dituzte gehienetan. Horrez gain, haurdunaldian amek jasotako txertoek ere haurren ospitaleratzea eta heriotza ekiditen lagundu dute. Kasu horretan, amak sortutako antigorputzak plazentaren bidez pasatuko dizkio haurrari, eta, hala, babesa eman [23].

Kukutxeztula *Bordetella pertussis* izeneko bakterioak eragiten du, eta arnasbideetako jariakinekin edo listu-tantekin kontaktua izatean kutsatu daiteke. Jules Bordetek eta Octave Gengouk identifikatu, isolatu eta erein zuten lehenbizikoz, 1906an [4]. Horri eta immunitateari lotutako beste zenbait aurkikuntzari esker, Bordetek Medikuntza eta Fisiologiako Nobel saria jaso zuen 1919an.



Europan erregistratutako kukutxeztul-kasuak 1998-2021. (ECDC).



Bordetella pertussis bakterioaren eta haren birulentzia-faktoreen irudi eskematikoa.
Irudia: Biorender.com-en bidez sortua.

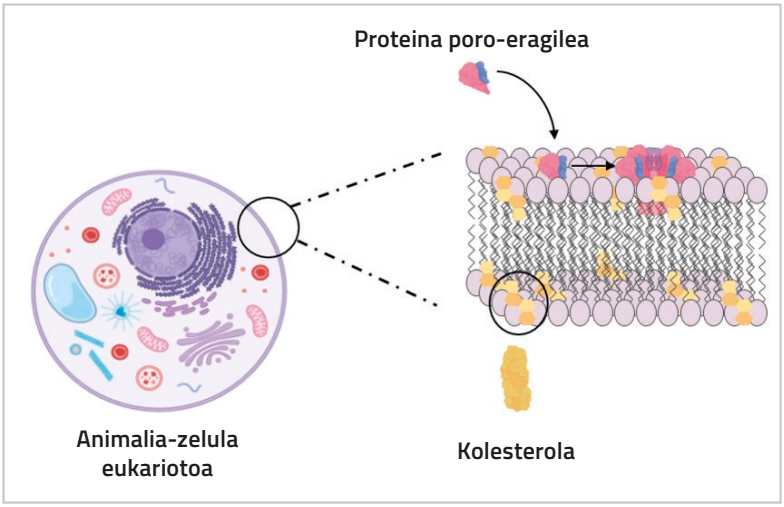
Gaixotasuna aspalditik ezaguna izanagatik ere, oraindik gainditu ezinean gabiltza; izan ere, kutsatu-kopuruak gora egiten du 3-5 urtean behin. Gaur egun, hainbat herrialdetako osasun-zerbitzu publikoen arazoa da. Esaterako, Europa osoa epidemia egoeran dago 2011tik (ECDC); gurean, berriz, Osakidetzak agerraldi baten berri eman zuen Gipuzkoan 2023ko ekainean.

Egia esan, badira urte batzuk OMEk kezka adierazi eta gaixotasunaren gorakada mundu mailan gertatzen ari dela onartu zuenetik. Arnasbideetako beste infekzio batzuetan ez bezala, kasu honetan agerraldiak ez dira uniformeak izaten; hau da, ez daude leku edota urtaro konkretu batzuei lotuta. Zenbait ikerketa epidemiologikok adierazi dute litekeena dela gorakada immunitatea galtzeari lotuta egotea [22, 20, 34]. Bestela esanda, kukutxeztularen aurkako immunitatea behin-behinekoa da, eta, beraz, iraungitze-data dauka. Estimazioen arabera, immunitate naturalak 3,5-30 urtera arte irauten du, eta txertoen bidez lortutakoak, 4-14 urte. Hortaz, behin gaixotasuna pasatuta ere oso ohikoa da berriz kutsatzea. Hala ere, sintomen larritasuna immunitatea eskuratu zen unetik pasatutako denborari lotuta dago [46].

Zelula-mintzetan barrena

B. pertussis bakterioak gizakien arnasbideetako mukosarekiko afinitate espezifikoa du. Horrek esan nahi du bertan itsasteko gaitasuna daukala. Goi- eta behe-arnasbideak inbaditu eta bertan bizi ahal izateko, hainbat birulentzia-faktore erabiltzen ditu. Batzuek zelula ostalarietara itsasten laguntzen diote, eta beste batzuk, aldiz, epitelio geruza hondatzeko eta immunitate-sistema saihesteko erabiltzen ditu. Irakurleak birulentzia-faktore horien inguruko informazio gehiago nahi badu, ondoko berrikuspenak irakurtzera gonbidatzen dugu [15, 9].

Bakterio honek erasorako erabiltzen dituen molekulen zerrenda luzea da. Haien artean, Adenilato Ziklasa toxina poro-eragilea dago, immunitate-sistemako zelulei erasotzen dien proteina bat. Hala, gizakion defentsak ahultzen ditu, eta bakterioa erraz zabal daiteke gorputzean [25, 7].



Proteina poro-eragileen jarduna zelula-mintzean. Irudia: Biorender.com-en bidez sortua.

Toxina poro-eragileak (ingelesez *Pore-forming toxins*) zulagailu biologiko gisa deskribatu daitezke dudarik gabe, mintza alde batetik bestera gurutzatzen duten kanal urtsuak eratzen baitituzte [8, 30]. Mintz biologikoak zelularen osotasuna eta arkitektura mantentzeko aldamio sendo eta dinamikoak dira. Lipidoz, proteinaz eta azukrez osatuta daude, eta zelulen barne- eta kanpo-ingurunea bereizten dituzte [45]. Zelulan zer sartu edo handik zer irten daitekeen ere erregulatzen dute. Horrenbestez, haiek hondatzeak zelularen heriotza eragin dezake [3, 24, 47]. Bizi-erreinu guztietan topa dezakegu toxina poro-eragileren bat ekoizten duen organismoren bat: bakterio patogenoak, nematodoak, onddoak, protozoo parasitoak, igelak, landareak eta organismo garatuagoak izan daitezke [19]. Dena den, toxina horiek guztiek zelulei erasotzeko erabiltzen dituzten mekanismo molekularrak antzekoak dira.

Adenilato Ziklasa toxinak, beste proteina poro-eragile batzuek bezala, oso modu berezian jarduten du. Hasieran, bakterioak ekoitzi eta kanpo-ingurunera jariatzen duenean, uretan disolbagarria izaten da, eta eskualde hidrofobikoak ezkutuan izaten ditu. Aldiz, zelula ostalariarekin topo egiten duenean, itxuraz aldatzen da: uretatik babestuta zeuden eskualde horiek bistaratzen ditu, eta mintzean txertatzen da [8, 17, 32, 42]. Jarraian, poroa eratu ahal izateko, zenbait proteina elkartzen dira, eta egitura konplexuago bat osatzen dute. Hala funtzionatzen dute kolizinek, zitolisinek, hemolisinek, difteria toxinak, antrax toxinaren babes-antigenoak edota *Repeats in ToXins* (RTX) familiako toxina poro-eragileek [28]. Poroaren eraketa bera oso prozesu dinamikoa da, eta, hortaz, behatzen zaila. Hori erronka bat da ikertzaileontzat.

Lipido eta proteinak, a ze parea!

Toxina poro-eragileek, zelula-mintzean behar bezala txertatzeko, mintzeko lipidoen laguntza izaten dute askotan. Lipidoek prozesua zuzenean nahiz zeharka doitu dezakete, hain zuzen ere. Alde batetik, proteinekin modu espezifikoan elkarreragin dezakete [26, 36, 40]; bestetik, mintzaren ezaugarri biofisikoak (jariakortasuna, fase-bereizketa, lodiera, tentsioa, etab.) modula ditzakete [10, 21, 39]. Beraz, proteinaren egitura eta funtzioa alda ditzakete.

Mintzeko kolesterolak, esaterako, era askotako mintz-hartzaileen jarduera kontrolatzen du, interakzio espezifikoen bidez. Halaber, zenbait proteinak kolesterola espezifikoki ezagutzen duten eskualdeak eduki ditzakete: neurotransmisoreen hartzaileek eta ABC (ingelesez *ATP-Binding Cassette*) garraiatzaileek, adibidez. Eskualde horiek CRAC (ingelesez *Cholesterol Recognition Amino acid Consensus*) edo alderantzizko CARC motibo gisa izendatzen dira, eta, askotariko egiturak dituzten arren, antzeko mekanismoak erabiltzen dituzte kolesterolari lotzeko. Literaturan irakur daitekeenez, zenbait aminoazido sarritan agertzen dira segmentu horietan, jada ezaguna den eta deskribatuta dagoen patroi bati jarraituz [14, 13].

Ikertzaile askok mintzeko lipidoen eta proteinen arteko interakzioan jarri dute arreta, hain justu ere. Interes handiko gaia da gaur egun, eta hainbat diziplina zientifiko uztartzen ditu: biokimika, biofisika, zelulen biologia eta bioinformatika, besteak beste. Gure taldeak Adenilato Ziklasa toxinaren eta mintzaren arteko elkarrekintza aztertu du azken urteotan, biofisika eta biokimika uztartuz batez ere. Berriki frogatu dugu proteinaren aktibitate toxikoa mintzeko kolesterolaren menpe dagoela [18], eta proteinaren eta kolesterolaren arteko elkarrekintza espezifikoa dela [1].

Zertarako oinarrizko ikerkuntza?

Gizakiak kukutxeztularekin elkarbizitzen ikasi du, eta egoerak nabarmen egin du hobera txertoak guztiontzat eskuragarri daudenetik. Hori, duda barik, oinarrizko ikerkuntzari eta ikerkuntza aplikatuari zor diegu. Bakterioak gizakiei kalte egiteko erabiltzen dituen tresnak identifikatu, deskribatu eta ulertzea ezinbestekoa izan da gaixotasunaren mekanismo molekularrak zein diren azaltzeko eta kukutxeztulari aurka egin ahal izateko.

Toxina poro-eragileei dagokienez, ingurunearen araberako izaera aldakorra dute. Oso azkar aldatzen dute itxura, eta, ondorioz, oso zaila da hain prozesu dinamikoak behatu ahal izatea. Dena dela, ez dira mekanismo bakanak, naturan beste zenbait proteinatan ere gertatzen dira: ornodunen immunitate-sistemako zenbait proteinatan edota proteina amiloideetan, besteak beste [27, 37]. Hortaz, proteina horiek ulertzeko egindako esfortzua lagungarria izan daiteke beste esparru batzuetarako ere.

Aipatu dugu jada toxina poro-eragileak benetan kaltegarriak izan daitezkeela giza osasunerako. Aitzitik, luzaroan ikertu dira, eta, gaur egun, badakigu erabilgarriak izan litezkeela etorkizun handiko zenbait aplikazio bioteknologikotarako eta terapiarako: minbizi-zelulei erasotzeko [31], bakterio patogenoak hiltzeko [5], detekziorako biosentsoreak egiteko [2]... Era berean, dagoeneko frogatu dute Adenilato Ziklasa toxina txerto garraiatzaile moduan erabili daitekeela [6]. Aplikazio horien guztien garapenerako, prozesu hauen atzean dauden arau fisiko-kimikoak ulertu behar izan dira lehenbizi, eta, horretarako, oinarrizko ikerkuntza behar da. Horrez gain, diziplina askotako ikertzaileen arteko elkarlanak eta komunikazioak bidea erraztu eta azkartuko du, zalantzarik gabe. ●

SAREAN+ **Bibliografia, webgunean**