

Adolfo López de Munain: "Identifikatu dugun genea familia oso baten lehenengoa baino ez da"

Guillermo Roa Zubia

Elhuyar

Donostia Ospitaleko ikerketa-talde batek epilepsia sor dezakeen gene baten mutazioa identifikatu du.

Aurkikuntza garrantzitsua da, mota horretako geneak ez zirelako orain arte gaixotasun horrekin lotzen. Adolfo López de Munain ikerketaburuarekin egoteko aukera izan dugu.

Epilepsia-mota guztiek jatorri genetikoa al dute?

Ni ikasle nintzela, epilepsiaren % 40 jotzen zen genetikotzat. Baina, nire iritzi, ehunekoa askoz handiagoa da. Paziente batzuek 'eraso' baten ondorioz garatu dute epilepsia: meningitisa, erditzearen traumatismoa, istripuren bat edo tumore bat. Egiturazko arazoren bat dagoenean, epilepsiaren jatorria geratu zaien orbaina izaten da. Baina gaintzeko kasuetan genetikak eragin handia duela uste dut. Beharbada, kasu guztien % 80 dira jatorriz genetikoak.

Hala ere, genetika herentziarekin lotu da askotan. Baina eragin genetikoa geneen arteko elkarrekintzaren eta inguruaren mendekoa da. Adibidez, epilepsia-mota batzuk foto sentikorrek dira, hau da, ordura arte azaleratu ez diren epilepsietan, argi-estimulu bortitzek krisia eragin dezakete. Estimulu hori jasotzen ez bada, gaixotasuna ezkutuan geratzen da.

Familia askotan ezkutatu egin da epilepsia, eta, beraz, gaixo batzuek ez dakite familian kasu gehiago egon diren ala ez. Bestalde, 25 urtetik aurrera krisiak desagertzen badi-

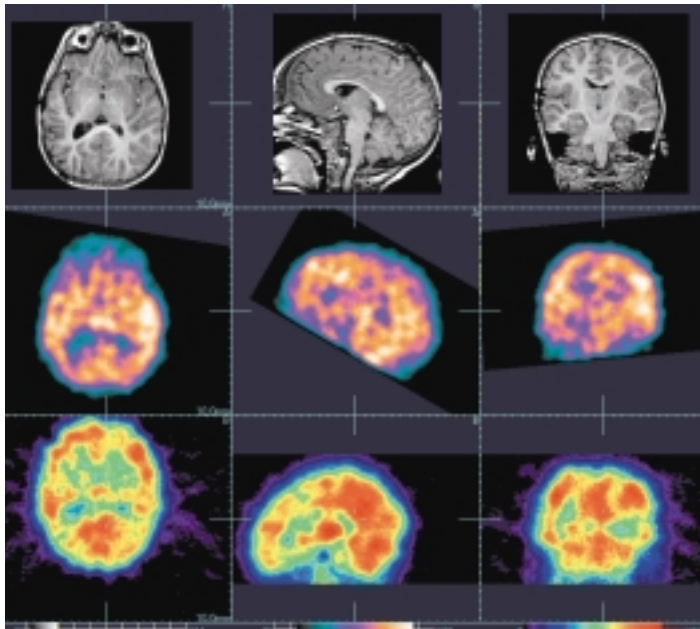


G. ROA ZUBIA

ra, gaixo batek ahantz dezake epilepsia duela. Gainera, gaixotasuna garatu gabe transmititzen dutenak ere izaten dira. Kasu horietan gaixotasunaren herentziako jatorria ezkututzen da.

Ohikoa da gaixoen krisi epileptikoak nerabetasunean izatea eta heldutasunean desagertzea. Zergatik gertatzen da hori?

Ez dago azalpen bakarra. Krisien kopuruak bi maximo izaten ditu: nerabetasunean eta zahartzaroan. Azken horretan, bizitzan zehar gertatutako 'erasoen' ondorioak pilatu egin dira, eta gaixotasuna izateko joera duenak krisiak



Epilepsia non sortzen den jakiteko garuna barrutik miatu behar da.

izan ditzake. Estatistikoki fenomeno hori oso nabarmena da. Lehenengo maximoak, aldiz, jatorri genetikoa du. Horrez gain, erditzeko garaiko arazo guztiek ere badute eragina.

Epilepsia gehienak hazkuntzaren garaian azaleratzen dira, eta, horregatik, 14 urterekin izaten da maximoa. Hazkuntza-garaia bukatzen denean, gaixo askori krisiak desagertu edo urritu egiten zaizkie. Medikuentzat, gaur egun, zaila da eboluzio horri jarraitzea, gaixoak, normalean, tratamenduan daudelako, eta horrek eboluzioa estaltzen duelako.

Zuek nola iritsi zarete LGI1 genea aurkitzera?

Guk epilepsia-mota jakin bat azertu dugu Goierriko famili batean. Horretarako erabili dugun estrategia kokapenaren arabera klonazioa izan da. Hasieran, epilepsia-mota hori zein kromosoma-zatitan sortzen den argitu genuen. Gero, zati hori mugatzeko, kasu guztiei eragiten dien kromosoma-zatia zehaztu da markatzaileen bitartez. Markatzaile horiek aleloak bilatzeko erabiltzen dira, eta aleloak konbinatuz, haplotipoak. Horrela, gaixotasunarekin zein haplotipo agertzen diren azertu dugu.

Gainera, beste talde batzuek identifikatutako kromosoma-zatiez ere baliatu gara genea bilatzeko; guk identifikatutako zatia eta talde estatubatuar batek identifikatutakoa gune batean gainezarri egiten dira, eta, hori ikusirik, gune horretara mugatu gara bilaketa finago egiteko. Zati hori hasierakoa baino estuagoa da; hala ere, gene asko zeuden oraindik aztertzeke. Ezaugarri berak dituzten familia gehiago bilatu genituen; antzeko 10-12 familia aurkitu genituen, baina gurearen berdina eta erabilgarria, ezta bat ere. Orduan, hartzaile baten eta potasio-kanal baten geneak azertu genituen, epilepsiarekin zerikusia izan dezaketelako. Emaizta guztiak negatiboak izan ziren, zoriz egindako azterketak zirelako.

Lan erraldoi hori errazteko modurik badago?

Bai, kromosomaren alde bera ikertzen ari diren beste zientzialari batzuekin jarri ginen kontaktuan: aleman batzuk onkogeneak ari ziren bilatzen han, eta gene asko identifikatuta zituzten. Beraz, haiekin elkarlanean hasi ginen. Lankidetzara horretan beste talde batzuk ere ari dira parte hartzen: italiarrak, kretarrak eta abar. Talde bakoitzak interes jakin bat du zona horretan, eta, beraz, lana banatu egin genuen: onkogen-itxurako geneak alemanek aztertuko zituzten eta gainontzekoak besteok.

Gure lehenengoetako gene batean aurkitu genuen epilepsiarekin lotura. Gene horretan, gaixotasuna zeukatenean stop kodoi bat sortzen duen mutazio bat zuten. Adierazpen kliniko ezberdineko beste familiek ez zuten mutazio hori. Ondorioa honako hau da: gaixotasuna ez du gene horrek bakarrik sortzen; beste gene batzuek ere hartzen dute parte, eta bilatu egin beharko dira.

Erraza izan al zen emaitza horiek argitaratzea?

Luzea izan zen. Estatu Batuetako taldeak bost bat urteko emaitzak zituen; lana ia bukatuta zuten eta laster argitaratuko zuten. Beraz, erabaki beharrean ginen: horiei aurrea hartu behar genien geneukana argitaratuta edo emaitza landuagoak lortu arte ikerketarekin jarraitu. Estatuatuarrak lankidetzara eskaini genien, baina lanean denbora asko zermatemenez, laguntzarik gabe bukatu nahi zuten. Gutxi gorabehera gure emaitza bera lortzear zeudela konturatu ginen.

“hasieran, epilepsia zein kromosoma-zatitan sortzen den argitu genuen; gero, zati hori mugatzen joan ginen”

Baina, oro har, gene baten berri argitaratzeak eskatzen du beste hainbat datu aipatzea: non dagoen proteina, zer egiten duen, zertarako balio duen eta abar. Lan hori oso garrantzitsua da, baina genituen datuekin ez nuen zain geratu nahi.

Abenduan Sociedad Española de Neurología erakundearen aurkeztu genituen emaitzak, eta talde estatubatuarren horren berri izan zuen. Oso urduri jarri ziren, artikulua ia osorik zuten eta. Urtarrilaren 16an genea aurkitu genuela esan zidaten, eta egun horretan bertan onartu zieten *Nature Genetics* aldizkarikoek beraie artikulua. Beraz, guk gurea bidali genuen aldizkari berera eta bi lanak batera

argitaratu behar ziren edo zer egin behar zen erabakitze-ko eskatu genien. *Nature Genetics* New Yorken egiten da, eta, espero genuen bezala, beraiena argitaratzea erabaki zuten. Baina ez zait asko inporta.

Baina hiru aste geroago ez ziguten inon onartuko artikulua. Hori dela eta, *Human Molecular Genetics* aldizkari europarrera bidali, eta onartu egin ziguten; bi artikulua batera argitaratu dira, gutxi gorabehera.

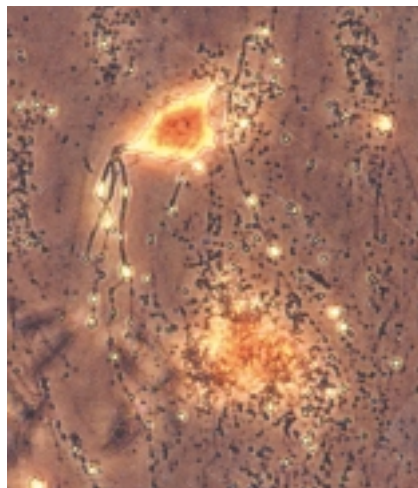
Zuen emaitzak eta beraienak berdinak dira?

Sinapsietako proteina bat aurkitu dugula badakigu. Emaitzak ez dira guztiz berdinak, eta uste dugu gureak zuzenagoak direla. Orain elkarlanean hasteko aukera bat sortu da, baina ikusiko da: lehen ez zuten nahi izan, eta beraz, ez dago garbi geuk lankidetzat onartuko dugun ala ez.

Baina ikus zientzian argitaratzea nolakoa den: Alemaniako beste talde batek ere emaitza horiek lortu ditu, baina bi aste geroago. Talde horri ez diote utzi ezer argitaratzen.

Hemendik aurrera, nondik helduko diozue ikerketari?

Gene horrekin zerikusirik ez duten beste familia batzuk baditugu, baina familia horiek antzeko ezaugarriak dituzte. Aurkitutako genearen pareko beste batzuk aztertu



Neurona isolatuak.


ARTXIBOKOA

behar ditugu orain. Gene hau familia oso baten lehenengo besterik ez da. Orain arte ez zen gene-mota hau epilepsiarekin lotzen; izan ere, onkogenea zela uste zen. Jadanik identifikatu diren 5 edo 6 gene mota horretakoak dira; beraz, horietan mutaziorik al dagoen aztertu nahi dugu.

“hiru aste geroago ez ziguten inon argitaratzeko onartuko artikulua; beraz, Human Molecular Genetics aldizkari europarrera lehenbailehen bidali genuen”

Gure genea LDL1 da. Guk *epitenpina* izena eman genion: izen hori Pérez Tur doktoreak eta biok asmatu genuen Bartzelonako kafetegi batean... ez dakit nire gustuko izena den, baina hor dago. Hala ere, seguruenik familia bat izango da, hau da, epitenpina 1, epitenpina 2 eta abar egon daitezke.

Nature Genetics aldizkariak epilepsiarekin zerikusia duen beste gene baten aurkikuntzaren berri eman du egun hauetan. Antzekoa al da zuen ikerketa?

Hauek aurkitu duten geneak epilepsia arrunt batekin du zerikusia: gaztaroko epilepsia mioklonikoarekin, hain zuzen. Antzeko lana da, baina, nik dakidala, beraiek ez dute generik bilatu. Aldiz, lehendik ezagutzen zuten bat familia batzuetan aztertu dute; gene horrek, bere egitura-rengatik, epilepsiarekin zerikusia izan zezakeen. Gene horrek hartzaile-mota bat osatzeko prozesuan parte hartzen du. Zientzialarientzat 'gene hautagaia' zen, aldeaz aurretik. 



Adolfo López de Munain eta lankide bat Donostia Ospitalean.