

Malariaren errudunen genomak agerian

Ana Galarraga Aiestaran / Guillermo Roa Zubia

Elhuyar



Neil Hall ikertzaileak zuzendu du malariaren genomaren egitasmoa Wellcome Trust Sanger Institutuan. Haren atzean, *Plasmodium falciparum* bizkarroiaren geneen mapa eta haien ustezko funtzioa.

Orain arte malariari aurre egiteko erabili diren metodoek kale egin dutenez, gaitza sortzen duen bizkarroiaren eta hura transmititzen duen eltxoaren genomak deskodetzeak bide berriak irekiko zituela uste zuten zientzialariek. Hala, lan horri ekin zioten. Eta, duela gutxi, bi zientzia-aldizkari garrantzitsuenek aldi berean aurkeztu dute lorpena: *Nature* aldizkarian *Plasmodium falciparum* bizkarroiaren genoma argitaratu dute, eta *Science*-n, berriz, *Anopheles gambiae* eltxoarena. Horrekin batera, gaiarekin lotutako beste ikerketa asko plazaratu dituzte.

INFORMAZIO HORI GUZTIA GAITZAREN SEKRETU GORDEENAK AZALARAZTEKO ERABILI NAHIDA. Azken asmoa malariaren aurka jotzeko estrategia berriak aurkitzea da. Kontuan izan behar da gaixotasun hilgarria dela. Osasunerako Mundu Erakundearen datuen arabera, urtean 300 milioi lagun larri gaixotzen dira eta gutxienez milioi bat hiltzen dira malariaren eruz. Heriotzen % 90 Saharaz hegoaldeko Afrikan gertatzen dira, eta 30 segundotik behin ume bat gaixotzen da malariak jota herrialde horietan. ➔

SCIENCE / M. COLUZZI



Saharaz hegoaldeko Afrikan, 30 segundotik behin ume bat gaixotzen da malariak jota. Gainera, gaixotasun horrek eragindako heriotzen % 90 herrialde horietan gertatzen dira.

Malariaren lehen sintomak eltxoak ziztatu eta 9-14 egunera azaltzen dira, eta gripeak sortzen dituenaren antzekoak dira: sukarra, buruko mina, gora-galea... Gaitzak aurrera egiten badu, anemia azaltzen da, eta garunera eta beste organo nagusietara doazen odol-hodiak buxatzen dira. Horren ondorioz, organo horiek ez dute odolik jasotzen eta, azkenean, hiltzeko arriskua dago.

Bizkarroia eta eltxoa

Malaria aspalditik ezagutzen da, baina orain dela mende bat baino zerbait gehixeagora arte ez zekiten zerk sortzen duen gaitza. Garai batean, gaixotasunaren iturburua zingira kirasdunak

“garai batean, malariaren iturburua zingira kirasdunak zirela uste zen, eta hortik datorkio izena”

zirela uste zen, eta hortik datorkio izena ('mal aria' edo aire txarra). 1880an, zientzialariek malariaren benetako erruduna zein zen jakin zuten: gizakiaren gibela eta globulu gorriak infektatzen dituen *Plasmodium* bizkarroi zelulabakarra. Geroago ikusi zuten *Anopheles*

generoko eltxo emearen ziztadaren bidez transmititzen dela bizkarroia pertsona batetik bestera.

Gizakietan, *Plasmodium*-aren lau espeziek eragiten dute malaria: *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* eta *P. falciparum*. Hain zuzen, azken horrek eragiten du malaria-mota latzena. Guztietan, *Anopheles* eltxoa da bektorea, eta ezinbestekoa da bizkarroia haren bitartez pasatzea zikloak aurrera egin dezan eta bizkarroiak gizakia kutsatzen duen itxura har dezan. Izan ere, *Plasmodium*-ak ziklo konplexua du, eta etapa guztiak ez ziren 1948ra arte ezagutu.

Plasmodium falciparum bizkarroiaren genoma

Orain, beste pauso bat eman da: malaria ikertzeko proiektu handi baten barruan, hiru biokimikari-taldeek *P. falciparum* mikroorganismoaren genoma deskodetzeko proiektua garatu dute. Talde bat Ingalaterrako Sanger Centre (Cambridge) laborategikoa da, eta bederatzi kromosoma deskodetu ditu. Gainontzeko kromosomak Estatu Batuetako bi taldek deskodetu dituzte, TIGR institutukoak (Maryland) eta Stanford Unibertsitatekoak (Kalifornia).

Horrekin batera, antzeko beste mikroorganismo baten genoma ere deskodetu





Malaria eragiten duen bizkarroia genoma deskodetzeko lanek *Nature* aldizkariaren azalean azaltzea merezi izan zuten.

dute, *Plasmodium yoelii yoelii*-rena, arratoieta malaria eragiten duenarena, hain zuzen; biak konparatuta, zerk bihurtzen duen mikroorganismo bat kaltegarri gizakiarentzat eta bestea ez jakingo dute zientzialariek.

P. falciparum-aren genoma deskodetzen denbora asko eman dute zientzialariek; hori oso esanguratsua da. Pentsa daiteke edozein organismoren genoma guztiz deskodetzea lan handia dela, eta hala da; baina genoma horren tamaina kontuan izanda, denbora gehiegi behar izan dute.

23 milioi base-parez osatuta dago *P. falciparum*-aren DNA, eta 14 kromosomatan banatuta. Datuak zenbakiak besterik ez dira; dena dela, nolabait konparatzeko, *Drosophila melanogaster* euliaren genoma, 120 milioi base-pare dituena, urtebete baino gutxiagoan deskodetu zuten. Mikroorganismo honen genomaren proiektua, ordea, 1996an jarri zen martxan, eta hain epe luzea behar izatea topatu diren zailtasunen ondorio argia da.

“*Plasmodium falciparum*-aren genoma deskodetzeko uste baino denbora gehiago behar izan dute”

Zailtasun horien jatorria genomaren osagaietan datza; egia esan, beste genomekin arrakastatsua izan den metodologia ez da aproposa *Plasmodium falciparum*-a ikertzeko. Izan ere, DNAk erabiltzen dituen baseak lau dira, G, C, T eta A, baina mikroorganismo horrek A eta T baseez soilik

osatutako oso sekuentzia luzeak ditu. Genoma deskodetzeko DNA zati txikitant puskatu, puska bakoitza deskodetu eta, gero, jatorrizko sekuentzia bilatzeko, informatikoki ordenatzen da. Azken urrats hori izugarri zailtzen da lau baseren orde bik bakarrik hartzen dutenean parte.

Mikroorganismo horren kromosomen egituretan hainbat ezaugarri bitxi ere aurkitu dira. Adibidez, muturretako telomeroen egitura oso konplexua da, eta, zientzialarien ustez, horrek mutazioak gertatzeko bidea errazten du; mutazio asko genomaren gunehorietan gertatzen dira. Beraz, *Plasmodium*-ak nahiko mikroorganismo aldakorak dira, eta horrek eragozten du malaria-aren ikerketan aurrera egitea. ➔



TIGR institutuko Malcom J. Gardner ikertzailea da *P. falciparum*-aren genomari buruzko lanaren egile nagusia.

1939
DDTa sintetizatu zen.

1939-45
Bigarren Mundu Gerra. Soldaduek malaria harrapatze arriskua zutela eta, gaixotasunari buruzko ikerketak bultzatu ziren. Ondorioz, hainbat botika berri aurkitu ziren.

1956
OMEk malaria desagerrarazteko mundu mailako kanpaina jarri zuen martxan.

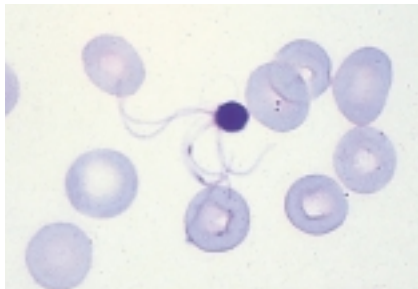
1960ko hamarkada
Botikekiko erresistentzia duten bizkarroiak eta DDTarekiko eltxo erresistenteak hedatuak bilakatu ziren.

1967
OMEk malaria desagerrarazteko asmoa bertan behera utzi zuen, eta, horren orde, gaitza kontrolatzearan alde egin zuen.

1979
Ikertzaile txinatarrek artemisina, malariaren aurkako botika berri bat, aurkitu zuten.

1983
Bizkarroia genetikoki klonatu zuten lehen aldiz. Botikekiko erresistentzia ematen duen mutazioa identifikatu zuten.

2002
Bizkarroia eta eltxoaren genomak deskodetzea lortu da.



ARTXIBOKOA

Plasmodium-ak sistema immuneari ihes egiten dio, eta globulu gorrietara sartzen da bertan ugaltzeko.

Metabolitoen misterioa

Deskodetzeko zailtasunez gain, sekuentzia horiek interpretazio-arazoak ere sortzen dituzte. Guk dakigula, horrelako sekuentziek ez dute generik kodetzen, baina agian uste horiek berriz aztertu beharko dira.

Ikerketan, geneak (intri eta guzti) non dauden igartzen duen softwarea erabili da, baina programa horiek ez dira zehatzak eta gene bat identifikatzeko dituzten irizpideak ez dira nahikoak edo zuzenak. Giza genomaren kasuan ere arazo bera zegoen; izan ere, oraindik ez dago modurik gizakiak zenbat gene dituen esateko.

Gaur egun erabiltzen den estrategia gene ezagunekin konparatzea izaten da. Horretarako, antzeko beste organismo batzuen geneak erabiltzen dira. Noski, horrek ez du arrakasta handia izaten, espezie bakoitzaren berezko ezaugarri genetikoekin egiten delako topo. *Plasmodium falciparum*-aren genomak, gainera, ezusteko handiak ekarri ditu. Adibidez, energia garraiatzen duten oinarriko molekulak 'kudeatzen' dituzten ohiko proteinak ez dira azterketa horietan azaldu, ez ATParenak, ezta NADHarenak ere.

Horrez gain, garraio-proteina gutxi aurkitu dituzte. Baina mitokondrioaren jardueraren seinalea behintzat detektatu dute ikertzaileek; bestalde, apikoplastoekin zerikusia duten gene asko ere identifikatu dituzte (gantz azidoak sintetizatzen dituzten geneak).

Zer esan nahi du horrek guztiak? Metabolismo-mota berri baten aurrean al gaude? Edo proteinak aurkitzeko metodologia oraindik oso atzeratua da?

Eltxoaren genoma ere deskodetuta

Malariaren errudun nagusia *P. falciparum*-a bada ere, gizakiak kutsatzeko ezinbestekoa da *Anopheles* eltxo emearen parte-hartzea, bizkarroiak haren barruan betetzen baitu bere zikloaren etapetako bat.

Eltxoaren genoma deskodetzeko lanean, nazioarteko ikertzaile askok hartu dute parte. Haien buru Celera Genomics

“bizkarroiak *Anopheles* eltxoaren barruaren betetzen du bere zikloaren etapetako bat”

Malariaren zikloa

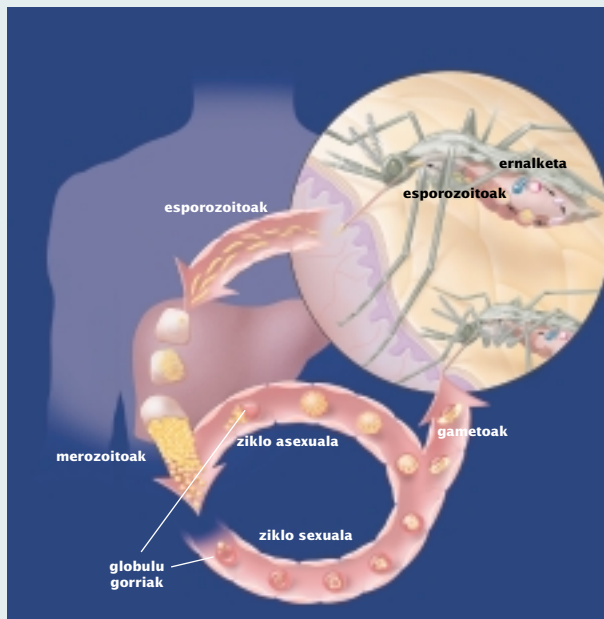
Eltxo emeak pertsona bati heltzen dionean, listuan dituen *Plasmodium* bizkarroiaren hasierako formak sartzen dizkio, esporozoitoak alegia. Esporozoitoak, sistema immuneari ihes egin eta, odol-zirkulazioaren bidez, gibelerara iristen dira. Han, esporozoito bakoitzak eskizonte izeneko egitura berezi bat sortzen du, eta horietako bakoitzak milaka merozoito ematen ditu. Horrela, 12 egunetan, gibeleko zelula batek milaka merozoito edo bizkarroi gazte eduki ditzake. Eskizontea heltzen denean, merozoitoak odolera askatzen dira, eta berehala sartzen dira globulu gorrietan.

Globulu gorrien barruan, bizkarroiak bi eratara hazten dira, ziklo sexuala ala asexuala izan baititzakete. Ziklo sexualean, gametozi- to emeak eta arrak sortzen dira. Horiek odolean ibiltzen dira, eta eltxo eme batek heltzean, eltxoaren urdailean batzen dira. Urdailearen paretan oozistoak

eraten dira, eta egun batzuen ondoren, esporozoito ugari sortzen dira. Esporozoitoak eltxoaren listu-guruinean biltzen dira eta prest daude hurrengo ziztadaren bidez ostalariaren barnean sartzeko.

Bestetik, ziklo asexualean, bizkarroiak globulu gorrietan gartzten dira. Garatzeko, globulu gorrien hemoglobina erabiltzen

dute, odolean oxigenoa garraiatzeaz arduratzen dena. Hasieran gibeleko zeluletan bezala, barruan merozoito ugari dituzten eskizonteak eraten dira, eta heltzen direnean, lehertu eta berriro odolera askatzen dituzte merozoito horiek guztiak. Bide batez, globulu gorriak suntsituta gelditzen dira. Eta askoz gehiago suntsituko dira gaitza kontrolatzen ez den artean, askatu berri diren merozoitoek beste globulu gorri batzuk kutsatuko ditzutelako.





Anopheles gambiae eltxo emeak gizakia ziztaten duenean transmititzen ditu malaria eragiten duten bizkarroiak.

enpresako Robert A. Holt izan da, eta guztien artean lortu dute *Anopheles gambiae* eltxoaren genoma guztiaz aztertzea. Horretarako, *shotgun* metodoa erabili dute; hau da, genomaren hainbat zati sekuentziatu dute ausaz; ondoren, gainjartzen diren muturrak elkartu dituzte. Azkenean, 278 milioi nukleotido dituen genoma lortu dute (nukleotidoak DNAren oinarritzko unitateak dira).

Eltxo emeak gizakiaren odola hartzen duenean, odolaren proteina eta lipido batzuk obarioetara joaten dira, eta arrautzak 2-3 egunetan garatzen laguntzen dute. Arrautzak jarri ondoren, berriro hasten da ostalari baten bila, haren odola hartu, digestioa egin eta arrautzak garatu eta jartzeko.

Odola digeritutakoan sortzen diren osagaien eraginez, gene batzuk aktibatu egiten dira, eta beste batzuk, berriz, desaktibatatu. Gene horiek zein diren jakiteko, geneak kodetzen dituzten DNAren zatiak aztertu dituzte, bai odola hartu zuten eltxo emeetan bai odolik hartu ez zutenetan; gero, bien emaitzak alderatu dituzte.

Beste ikertzaile batzuek genomaren zati mugikorretan jarri dute arreta. Zati horiek transposon izena dute eta

“gizakiaren odola digeritutakoan sortzen diren osagaien eraginez, eltxoaren gene batzuk aktibatu egiten dira”

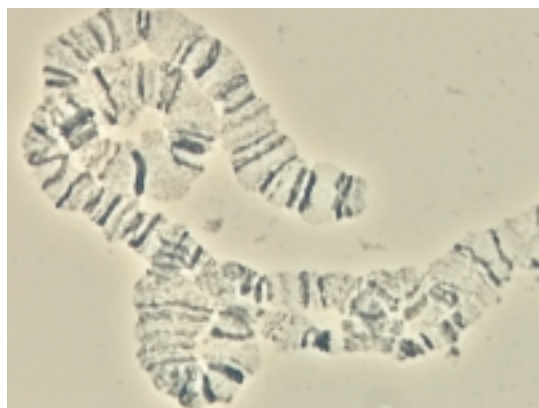


Anopheles gambiae eltxoaren genomarekin batera, haren inguruko ikerketa ugari argitaratu dituzte *Science*-n.

genoman nonahi kokatzeko ahalmena dute. Hala, batzuetan kanpoan daude eta beste batzuetan barruan, eta edozein tokitan azal daitezke. Horren ondorioz, noski, aldakortasuna ikaragarri handitzen da. Bada, horrelako zatiak eltxoaren genomaren % 16 dira. Gainera, DNA zatitzen duen entzima zein genek kodetzen duten identifikatu dute.

Horren guztiaren ondotik, zer?

Orain, hori da galdera nagusia. Zalan-tzarik gabe, lan ikaragarria egin da, baina, horren ondotik, informazioa nola interpretatu eta erabili jakin beharko da. Geneak ezagutzeak botika berrien jomugak identifikatzeko bidea ematen du, eta hor aukera asko sortu dira.



Eltxoaren genomak aldakortasun handia du.

Esate baterako, *P. falciparum* bizkarroiaren metabolismoa ulertzea lortu ez badute ere, baliteke haren kontrako estrategia berriak diseinatu ahal izatea. Hain zuzen ere, elikadura-bakuoletan parte hartzen duten bost proteina identifikatu dituzte, eta ustez inhibitzaile espezifikoen bitartez blokea daitezke.

Beste bide bat bizkarroiari globulu gorrietan sartzea eragozteko izango litzateke. Bizkarroiaren azalean dauden proteinek ihes egiten laguntzen diote; beraz, proteina horiek ezagutzen badira, botika berriak diseinatu ahalko dira. ➔

Malariaren aurkako borroka antzua

Malariaren aurka botika asko probatu dira. Garai batean asko erabili zen kinina, kina-azaletik lortzen zen produktu naturala. Baina oso toxikoa zenez, alde batera utzi zen.



Kina-zuhaitza loretan.

Klorokina aurkitu zenean, aurrerapauso handia eman zen, merkea eta eraginkorra zelako. Gizakian malaria eragiten duten lau *Plasmodium* espezieek, ordea, erresistentzia garatu dute, eta, orain, ikertzaileak klorokina ordezkatzeko duen botikaren bila ari dira. Bizkarroiaren genoma deskodetu dutenean jakin dute bizkarroiak nola lortu duen bai erresistentzia hori bai beste botika batzuekikoa ere.

Eltxoak akabatzen ere estrategia bat baino gehiago erabili da, batez ere intsektizidak. Horien artean, DDT poluitzaile arriskutsua erabili izan da. Eltxoa, ostera, guztien aurrean erresistente bihurtzeko gai izan da.

Uste denaren arabera, intsektizidekiko erresistentzia bi mekanismoren bidez azaltzen da: intsektizida desintoxikatzen duten geneen adierazpena handitzen delako edota intsektiziden jomuga diren proteinak kodetzen dituzten geneak mutatu egiten direlako. Genoman bi era horietako geneak daudela ikusi dute, baita banakako nukleotidoetan SNP izeneko aldaerak ere. Holten iritzi, informazio horrek intsektizida berriak egiteko jomugak identifikatzeko balio dezake.

Beste bide batzuk ere jorratu dira, bizkarroiak ostalariaren gorputzean betetzen duen zikloa etetean edota sistema immunea sustatzean oinarrituta. Jende askok itxaropen handia du Patarroyo ikertzailearen txertoan ere. Dena dela, oraindik ez dago malariari aurre egiteko erabateko irtenbiderik. Horregatik piztu du hainbestearinoko interesa *Anopheles* eltxoaren eta *Plasmodium* bizkarroiaren kode genetikoak ezagutzeko lanak.

Eltxoaren genomari dagokionez, berriz, intsektiziden edo txertoen jomuga izan daitezkeen gune bat baino gehiago daudela iruditu zaie ikertzaileei. Gainera, DNAren zati mugikorrek eltxoaren genoman gene berriak sartzeko erabil daitezkeela uste dute, eltxoaren barruan bizkarroiaren zikloa eteten duen genoren bat sartzeko adibidez. Transposon horiek markatzaile moduan ere erabil daitezke, espezie bereko eltxoen populazioak bereizteko, populazio batzuk besteak baino malariaren transmititzailerak hobeak edo intsektizidekiko erresistenteagoak direlako.

“geneak ezagutzeak botika berrien jomugak aurkitzeko bidea ematen du”

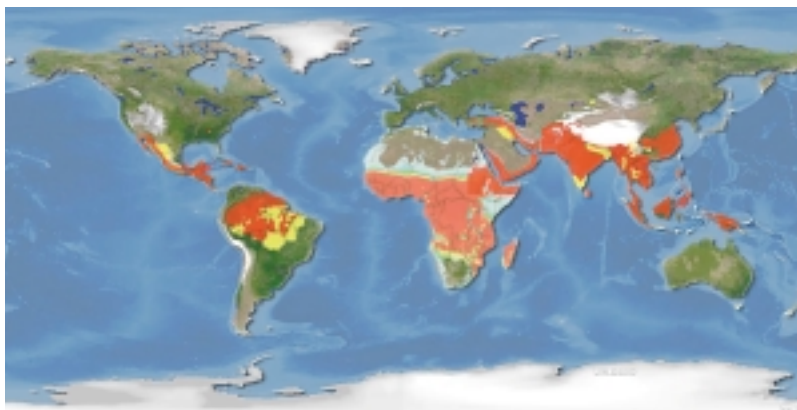
Eltxoak gizakiari nola heltzen dion ere aztertu dute. Antza, eltxoak gizakiaren usaina antzemateko gaitasuna du, eta horren bidez aukeratzen du nori heldu. Orain, *A. gambiae*-ren usainaren errezeptoreak identifikatu dituzte; eltxoaren ziztada saihesteko, nahikoa litzateke errezeptore horiek blokeatzea.

Bestalde, hainbat zientzialarik eltxoa genetikoki eraldatzea proposatzen du,

gaixotasuna transmititzeko ezgai bihurtzeko. Dagoeneko lortu dira eltxo horiek, eta zenbaitek naturan askatzea proposatzen dute, eltxo arruntaren populazioak ordezkatu ditzaten. Hori baino lehen, ordea, eltxoaren ekologia sakon aztertu behar da, eta horren inguruan jardun du proiektuaren ikertzaile-taldeetako batek. Beste batzuek, immunologiaren alderdia jorratu dute eta abar.

Nolanahi ere, ustea erdia ustel delako eta oraindik lan asko dagoelako egiteko, hobe da zuhur jokatzeko. Ikertzaileek berek aitortu dutenez, lanean ari zirela, zalantza bat zuten: zein da malariari aurre egiteko biderik aproposena? Maila handiko proiektu genetiko garestiak? Osasun publikoa zaintzeko ohiko programak? Beharbada bi bideak erabiltzea da konponbidea. Ez da ahaztu behar XX. mendearen erdialdean arte malaria gaur egun baino askoz ere hedatuagoa zegoela, eta ohikoa zela klima epeleko herrialde askotan, baita Euskal Herrian ere.

Zenbait tokitan, oinarrizko higieenez bitzuek eta estolderiak jartzearekin, malaria kontrolatzea lortu da, eltxoak ugaltzen diren lekuak desagerarazi direlako. Herrialde askotan, ordea, oraindik ez dute horrelako aurrerapenik; horretaz gain, 20-30 °C-ko temperatura eta hezetasun handia dituzte, hau da, eltxoa ugaltzeko klima ezin egokiagoa. Ea irekitzen diren aukera berriek irtenbidea ekartzen dieten. □



Malariaren batez ere temperatura beroak eta hezetasuna dagoen tokietan azaltzen da. Mapan gorri ikusten dira arrisku gehien duten tokiak.