

Ana M^a Cobo: “Dirudienez, gaitza eragiten duen mutazioa hemen sortu zen”

Ana Galarraga Aiestaran

Elhuyar Zientziaren Komunikazioa

Bi emakume: Amets Saenz eta Ana M^a Cobo. Biak ikertzaileak eta genetikariak. Azken urte hauetan, gene baten mutazioak sortzen duen gaixotasun bat aritu dira ikertzen. Gaitza gerri-distrofia muskular mota bat da, eta beste inon baino ohikoagoa da Euskal Herrian.

Iparraldeko, Frantziako eta Kataluniako ikertzaileen laguntzarekin, mutazioa zein den eta zer ondorio dituen jakin dute, eta baita mutazioa non eta noiz gertatu zen ere. Amets Saenzek ikerketan sakontzen jarraitzen du, baina orain Kanadan da, eta haren ikerketa-lagunak, Ana M^a Cobok, azaldu dizkigu ikerketaren nondik norakoak.

Zer gaixotasun ikertu duzue zuek?

Gerri-distrofia muskular bat ikertu dugu. Gaixotasun horrek gerri pelbikoko eta eskapularreko giharrei eragiten die, eta, ondorioz, goiko eta beheko gorputz-adarreko giharrak ahulduz joaten dira. Azkenean, gaixoak gurpil-aulkian bukatzen du.

Nolanahi ere, hainbat motatako gerri-distrofia muskularrak daude, batzuk larriagoak eta beste batzuk arinagoak. Hain zuzen, gene bakar baten 150 mutazio desberdinek sor lezakete gerri-distrofia muskularra. Guk distrofia-mota bakarrari erreparatu diogu, LGMD2A izenekoari, beste inon baino ohikoagoa baita Euskal Herrian. Genearen mutazio zehatz batek eragiten du distrofia-mota hori, eta gaitz larria da.

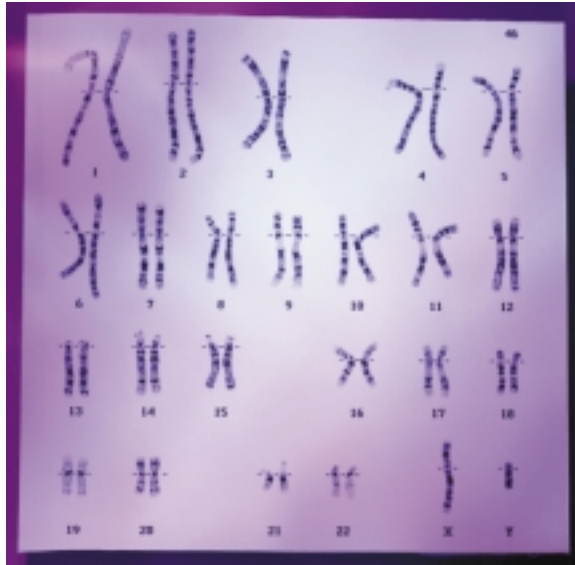


A. GALARRA

Bestalde, gerri-distrofia gainartzaileak eta errezesiboak bereizten dira. Lehenengoetan, nahikoa da gurasoetako batek izatea genea mutatuta, seme-alabak gaitza garatzeko. Euskal Herrian dugun distrofia hau, aldiz, errezesiboa da, eta horrek esan nahi du gaitza duenaren aitak eta amak, biek, izan behar dutela mutaturik genea.

Zein da gene hori, eta zergatik sortzen du gaitza mutaturik badago?

Genea kalpaina3 da. Genea ondo dagoenean, espresatu egiten da, eta ekoizten den proteina kalpaina bat da.



ARTXIBOKOA

Hamabosgarren kromosomaren beso luzean dago gaitzarekin lotutako genea.

Proteina hori entzima bat da, eta edonon dago; proteinaren formatako bat muskularra da. Bada, hain juxtu, entzima muskular hori kodetzen duen genea mutaturik dutenek garatzen dute gaitza.

Izan ere, mutazio baten ondorioz, edo ez da kalpainarik sortzen, edo sortzen dena akasduna da. Geneak hogeita lau zati ditu, eta mutazio hau hogeita bigarrenean dago. Batek pentsa lezake, batetik hogeita bira ondo egonda, ia-ia proteina osoa sortuko dela, eta, gutxi edo gehiago, funtzioa egiteko gai izan beharko duela. Alabaina, ez da hala gertatzen; aitzitik, sortzen den proteina akasduna berehala degradatzen da. Hortaz, proteina dagoen ala ez begiratzeko tindaketa egiten badugu, ez zaigu proteinaren arrastorik azalduko.

Zer ondorio ekartzen ditu proteina-gabeziak? Zein dira sintomak?

Proteinaren gabeziak gerri-distrofia muskular larria eragiten du. Genean bestelako mutazioak sortzen direnean, bazuetan proteina sortzen da. Proteina hori agian ez da funtzioa egiteko gai, baina agertzen den distrofia ez da erabat larria. Aldiz, mutazioak proteinaren gabezia eragiten badu, orduan oso larria izaten da gaitza. Eta hori da gure kasua.

Gaitza umetan hasten da nabaritzen. Ume baldarrak dira; ez dira batere trebeak ibiltzen eta korrika egiten, eta sarritan erortzen dira. Sintoma garbiak 8-15 urte dituztenean azaltzen dira. Esaterako, ahateen moduan ibiltzen dira, balantzaka, gerri pelbikoko eta eskapularreko giharrek ez baitute indarrik.

Batez ere, gerritik gertu dauden giharrei eragiten die, atzealdean. Hala, bikie baino gehiago eragiten die ipurmasailen eta izterren atzealdeari. Lurrean eserita dagoela gaixo bati

altzatzeko eskatzen badiozu, ezingo da besterik gabe jaiki; eskuak belaunetan jarrita indarra eginez altzatu da, pixkanaka-pixkanaka. Eta goiko gerrian, berdin; sorbaldatik gertuen dauden giharretan gehiago nabaritzen da ahultasuna, batez ere atzealdean. Aldiz, aurpegiko muskuluei ez die apenas eragiten, ez dute aurpegi eroria izaten.

Nolanahi ere, gaixotasun progresiboa da, eta, aurrera egin ahala, gaixoaren egoerak okerrera egiten du. Hogeitaz betetzera, ia paziente denak gurpil-aulkian egoten dira. Gainera, gaitza aurreratuta dagoenean, arnasa hartzeko arazoak izaten dituzte, bularreko giharrek ere ahulduz baitoaz.

“denborarekin, gaixoaren egoerak okerrera egiten du; hogeitaz betetzera ia paziente denak gurpil-aulkian egoten dira”

Eta ez dago sendatzeko modurik edo tratamendu eraginkorrik?

Ez, ez dago sendatzerik. Tratamenduei dagokionez, ez naiz medikua, baina uste dut orain kortikoideak ematen dizkietela. Hainbat tratamendu aringarri probatzen ari diren arren, oraingoz ez dago beste aukerarik.

Etorkizunean agian gene-terapia izango da irtenbidea. Gene-terapiaren bidez, mutaturik dauden geneen ordez osasuntsua jartzen da, eta, hala, proteina behar den bezala ekoizten da. Dena dela, gene-terapia hastapenetan dago, eta ez dakigu zenbat aurreratuko duen, ezta horrelako gaitzak sendatzeko erabili ahal izango dugun ere. ➔



DONOSTIA OSPITALEA

Ikerketa egin duen taldea: A.M. Cobo, A. Saenz, I. Marti, J.F. Marti, J. Poza, A. Urtizberea eta A. Lopez de Munain.

Gaitza umetan hasten da nabaritzen. Ume baldarrak izaten dira, askotan erortzen dira eta ez dira onak korrika egiten.



MFC

Nola diagnostikatzen da?

Amets, nirekin batera ikerketa egin zuen laguna, mikrotxip batekin ari da lanean orain. Txipean familia batean dauden mutazio ohikoenak sartzen dituzte, eta odol-tanta bat jartzea nahikoa da diagnostikoa egiteko. Ez dakit, ordea, zenbateraino dagoen aurreratuta ikerketa hori.

“munduan gaixotasun oso-oso arraroa da, baina konturatu ginen Euskal Herrian beste inon baino kasu gehiago zeudela”

Oraingoz, diagnostikoa klinikoa da; alegia, sintomak nabarmentzean jakiten da gaitza garatu duela gaixo batek. Gero, susmatutakoa azterketa molekularrekin egiaztatzen da.

Lehen aipatu duzu hemen beste inon baino gaixo gehiago daudela...

Bai, halaxe da. Munduan gaixotasun oso-oso arraroa da, baina konturatu ginen Euskal Herrian beste inon baino kasu gehiago zeudela, batez ere Gipuzkoako eremu batean.

Kontua da Lopez de Munain neurologoak hainbat paziente zituela, eta haiek jakin egin nahi zutela zer gaixotasun zuten eta zerk sortzen zien gaitza. Orduan, Frantziako gaixotasun neuromuskularren elkartearekin harremanetan jarri ziren. Eta haiek ere bazituzten horrelako kasuak.

Gainera, elkarte horrek diru dezente biltzen du telebista-maratoien bidez, eta zati bat ikerketara bideratzen dute.

Interesgarria iruditu zitzaenez, ikerketa hau bultzatzea erabaki zuten. Jon Andoni Urtizberea pediatra izan zen gehien lagundu zuenetako bat.

Orduan, Frantziako pazienteek ere parte hartu zuten ikerketan?

Bai. Frantziako elkartekoek zenbait pazienteren laginak bidali zizkiguten, eta gehienak Iparraldekoak ziren. Gipuzkoako gaixoak probintziako ospitaleetan eta osasun-zentroetan bildu genituen. Horretaz gain, Reunion uhartean ere kasu ugari zeudela ikusita, hango gaixoen laginak ere lortu genituen. Ahal zenean, gurasoen odol-laginak jaso genituen, eta kasu denetan kontuan hartu genuen gaixoen jatorria. Izan ere, ikusi nahi genuen alderik ba ote zegoen Euskal Herriko eta kanpoko gaixoen artean. Guztira, mutazio bera zuten 65 paziente bildu genituen.

Paziente euskaldun gehienek zuten mutazio zehatz hori kalpain3 genean, forma errezesiboan. Beste jatorrietako gaixoetan, aldiz, aldaera gehiago zeuden, nahaste gehiago zegoen. Gipuzkoan, berriz, ia denak mota honetakoak ziren.



Agian, gene-terapia izango da irtenbidea etorkizunean.

Aurrena, prebalentzia-azterketa egin genuen, hau da, populazio osoarekiko gaixoen portzentajea zenbatekoa zen kalkulatu genuen. Eta hor garbi ikusi genuen Gipuzkoan beste inon baino ohikoagoa dela. Hala, Gipuzkoan milioi bat biztanleko 67 gaixo zeuden. Ondoren, harritzekoa bada ere, Reunion uhartea dago, 48 gaixorekin milioi bat biztanleko. Bestetik, Gipuzkoatik aldendu ahala, oraindik badaude kasuak, baina, nolabait esateko, gaitza diluitzen doa. Beraz, zenbat eta Gipuzkoatik hurbilago egon geografikoki, orduan eta handiagoa da prebalentzia, eta alderantziz.

“mutazioaren adina kalkulatu zutenean, izugarrizko ezustea jaso genuen; izan ere, uste baino askoz ere gazteagoa da”

Zuen iritziz, emaitza esanguratsua zen, ezta?

Bai, noski. Are gehiago kontuan hartzen badugu Gipuzkoako ingurune isolatueta dagoela prebalentzia handiena, Urola Kostan eta Debabarrenean, hain juxtu. Gure ustez, mutazioa hor sortu zela iradokitzen du horrek, eta ez da harritzekoa hainbeste kasu egotea orain, jakinda duela gutxi arte horko biztanleak apenas nahastu direla kanpokoekin. Zalantzarik gabe, orografiak eragin handia izan du horretan. Gainera, tradizio katolikoaren eraginez, seme-alaba asko izaten zituzten gurasoek eta heriotza-tasa ez zen oso altua. Horrek guztiak azaltzen du prebalentzia hain handia izatea.

Ikerketaren puntu honetan ginela, beste galdera bat sortu zitzaigun: noizkoa ote zen mutazioa? Beharbada, oso-oso aspaldikoa zen, Paleolitokoa izan zitekeela ere bururatu zitzaigun. Baina Bartzelonako Pompeu Fabra Unibertsitatean kalkulua egin zuten eta... ez zuen eman guk espero genuen emaitza.



ARTXIBOKOA

Mutazioen adina kalkulatzeko

Distrofia eragiten duen mutazioa noiz gertatu zen jakiteko, ikertzaileek Bartzelonako Pompeu Fabra Unibertsitatearen laguntza izan zuten. Guk ere unibertsitate horretako Jaume Bertranpetit katedradunarengana jo dugu, jakiteko nola kalkulatzeko duten mutazio baten adina.



A. GALARRAGA

Jaume Bertranpetit, Bartzelonako Pompeu Fabra Unibertsitateko katedraduna.

Bertranpetitek azaldu digunez, mutazio-prozesuak erloju baten gisa funtzionatzen du. Izan ere, mutazioak frekuentzia jakin batean gertatzen dira, eta, horri esker, posible da jakitea noiz geratu den mutazio bat.

Mutazio baten adina kalkulatzeko, zer mutatu den jakin behar da. Izan ere, genomaren zati guztiak ez dira frekuentzia berarekin mutatu.

Mutazioak gaixotasuna sortzen badu, nahiko erraza da atzera egitea. Bertranpetiten esanean, kontuan izan behar da gaixo guztiek arbaso bera dutela, mutazioa geratu zitzaion hartatik datozela. “Mutazioa nolakoa den ikusita eta haren ondoko zatiak zer frekuentziarekin aldatu diren jakinda, mutazioa noiz gertatu den kalkulatzeko dugu”.

Noizkoa da, bada, mutazioa?

Nahiko gaztea da, duela mila urte ingurukoa. Eta hori seculako ezustekoa izan zen guretzat. Izan ere, bakartutako beste populazio batzuetan ere gertatu izan dira antzekoak, baina horietan mutazioa antzinagokoa zen. Mutazio hau, berriz, atzo bertan sortu zen, duela berrogeita hamar belaunaldi besterik ez.

Eta, hala ere, denbora izan du hainbeste ugaritzeko; eta ez hori bakarrik, baita atzerrira ateratzeko ere: begira, bestela, Reunion uharteko, Martinikako, Madeirako eta Brasilgo kasuei. Toki horietan guztietan topatu ditugu gaixoak, eta oso litekeena da horien arbasoen artean hara joandako euskaldunen bat egotea. Seguru aski, XVI. mendeko eta ondorengo mendeetako itsas bidaia handi haiek daude horren atzean, baina hori guztia ezin dugu frogatu.

Beste alderdi asko, ordea, ondo frogatzea lortu dugu: gaitza zerk sortzen duen, zein den genea, zein mutazioa, noiz sortu zen... Lan zaila baina polita izan da, eta ordaina ere jaso dugu, tartean hainbat sari ere eman baitzikigute gure lanagatik. Baina argi dugu ezingo genukeela aurrera egin ez bagenu hainbeste laguntza jaso. Elkarlana ezinbestekoa izan da ikerketa hau burutzeko. 