

Minbiziaren mekanismoak ezagutzean eta haiek oztopatzean oinarritzen dira terapia biologikoak.
ARG.: © SCIENCE/AAAS.

Lan-mahaitik oheburura (*from bench to bedside*), horrela deitzen zaio zuzenean terapia-
ra bideratuta dagoen ikerketari, eta horretan ari
dira minbiziaren tratamenduetan ikertzen ari di-
ren hainbat laborategitan, mundu osoan. Labo-
rategi haietako batean aritu zen duela lau urte-
ra arte Jose Antonio Rodriguez, eta, haren iritzi-
z, “kontzeptu interesgarria da oso”.

Jose Antonio Rodriguez EHuko Genetika Saileko
irakaslea da orain. Aurretik, hiru urte eman zi-
tuen Australian, eta beste zazpi Herbeheretan,
minbiziaren ikerketan: “Herbeheretan, ospitale
batean aritu nintzen, ez unibertsitatean. Onko-
logia Medikoko sailean egiten nuen lan, eta han
bi lerro dituzte: batean, pazienteak tratatzen
dituzte, eta, bestean, sendagaien mekanismoak
aztertzen dituzte, hazkuntza-prestakinetan man-
tentzen diren tumore-zeluletan. Bigarren horre-
tan jardun nuen nik, biologoa bainaiz, ez medi-
kua; baina bi lerroak estuki erlazionatuta daude”.

Rodriguezen arabera, lan egiteko modu hori
aproposa da terapia biologikoentzat. “Kimiote-
rapian, esaterako, ikertzaileak saiatzen dira ja-
kiten zein den eman dezaketen dosi handiena,
eta hortik beherakoa ematen diete gero pazien-
teei. Terapia biologikoak, berriz, ez dira hain to-
xikoak, eta haietan ez dago askotan gehiezenko
dosirik. Beste era batera probatu behar da ha-
ren eraginkortasuna. Hain zuzen, markatzaile
biologikoak (adibidez, proteina baten kontzen-
trazioa) neurtu behar dira, eta ikusi ea senda-
gaiak oztopatzen duen guk oztopatu nahi du-
gun seinalizazio zelularraren bidezidorra”.

Bidezidor horien blokeoan oinarritzen baitira
probatzen ari diren terapietako asko: tumore-
zelulak hazteko, ugaltzeko eta hedatzeko behar
dituen mekanismoak edo bidezidorrak identifi-
katzean, eta haiek oztopatzean, laborategian
garatutako molekulen bitartez. Rodriguezek
azaldu duenez, zelula arruntek ere erabiltzen
dituzte bidezidor horiek; baina ez dute bakarra
erabiltzen, baizik eta lau edo bost, gauza bera
egiteko. Aldiz, tumore-zelulek gehiegizko ak-
tibazioa izaten dute haietako batean, eta bes-
teak ez dituzte erabiltzen, ez baitituzte behar.
“Gehiegizko aktibazioa duen bidezidor horrek
abantaila ematen dio zelulari, baina puntu ahul
bat ere bai, aldi berean (*Akilesen orpoa*). Abantaila
ematen dien bidezidor hori blokatzen badu-
gu, zelula hil egiten da”.

Laborategitik klinikara

Rodriguezen sailean, adibidez, EGFRaren inhibitzaileak ikertzen zituzten. EGFRa zelulen azalean dagoen errezeptore bat da (*epidermal growth factor receptor*); hura kontrolatzen duen genea mutata bada edo haren espresioa gehiegizkoa bada, minbizia sor daiteke. “EGFRaren seinalizazioa blokeatuz gero, minbizia garatzea eragozten da. Bada, guk probatutako inhibitzaileak dagoeneko erabiltzen dira pazienteetan. Horietako bat erlotinib da, eta biriketako minbiziak tratatzeko erabiltzen da ospitaletan”. Garuneko, koloneko eta beste minbizi-mota batzuetan ere probatzen ari dira EGFRaren kontrako molekulak, erlotinib bera edo beste inhibitzaile batzuk, tumore-mota bakoitzaren mekanismoaren arabera.

“Hau guda bat da, eta bide bat ixten denean, beste batetik saiatu behar dugu.”

JOSE ANTONIO RODRIGUEZ

Hain zuzen, kontuan izan behar da minbizi-mota asko daudela. “Askok esaten dute paziente bakoitzak minbizi-mota bat duela, berea”, dio Rodriguezek. Hori dela eta, ikertzaileek minbizi guztietako inhibitzaile egokienak bilatu behar izaten dituzte. Horretarako, tumorea sortu duten akats genetikoak (mutazioak) aztertu behar dira.

ERRESISTENTZIEI, GUDA

Nolanahi ere, Rodriguezek ohartarazi du estrategia horrek muga bat duela: “Arazoa da inhibitzaileekiko erresistentziak garatzen dituztela”.

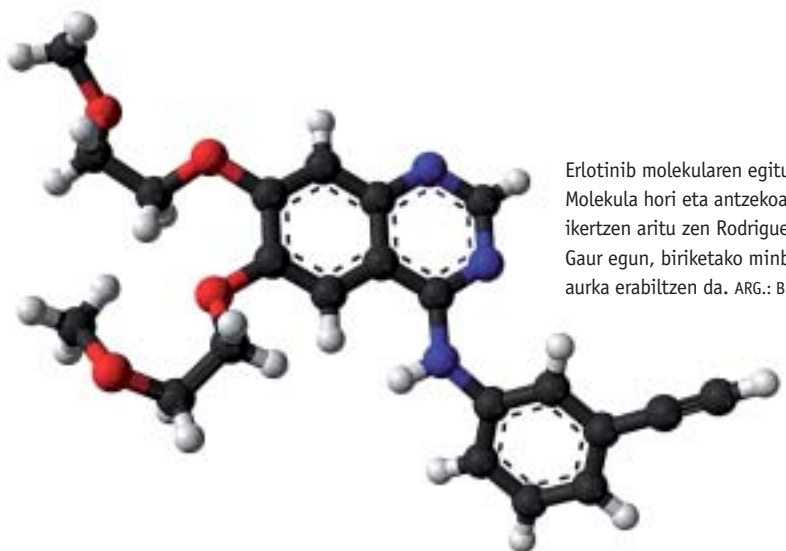
Denborarekin, bidezidor bat inhibitzen dugunean, tumore-zelulek gauza bera egiteko balio duten beste bidezidorrak erabiltzen hasten dira, eta, orduan, inhibitzailearekiko erresistente bihurtzen dira. Hori dela eta, botikak konbinatuta eman behar izaten dituzte.

Rodriguezek hitzetan, “hau guda bat da, eta bide bat ixten denean, beste batetik saiatu behar dugu”. Bidezidorren inhibitzaileen bidez gain, antigorputz monoklonalenak ere garrantzi handia du. Horren barruan dago, adibidez, trastuzumab (Herceptina), EGFRaren antzeko errezeptore baten kontrako antigorputza. Trastuzumab bularreko minbiziaren aurka erabili ohi da, eta, orain, beste minbizi-mota batzuk tratatzeko ere probatzen ari da saiakuntza klinikoetan.

Antigorputz horiek laborategian sortzen dira, eta antigeno jakin batera berariaz lotzeko gai-



Jose Antonio Rodriguez
EHUko Genetika Saileko irakaslea.
Minbiziaren aurkako terapia biologikoen ikerketan aritu da.
ARG.: ANA GALARRAGA.



Erlotinib molekulararen egitura. Molekula hori eta antzekoak ikertzen aritu zen Rodriguez. Gaur egun, biriketako minbiziaren aurka erabiltzen da. ARG.: BEN MILLS.

tasuna dute. Antigorputz monoklonalak minbiziaren diagnostikoa aspaldidanik erabili dira. Terapia moduan, ikertzaileak saiatzen dira tumore-zelulen azalean hazkundearekin erlazionatuta dauden antigenoak identifikatzen (adibidez, hazkuntza-faktoreen errezeptoreak), eta haietara lotzen diren antigorputzak diseinatzeko. Hartara, antigorputzak antigenoetara lotuko dira, eta zelulak ezingo dira hazi.

Horrez gain, immunitate-sistema sustatzeko ere erabiltzen dira berariaz diseinatutako antigorputz monoklonalak.

MINBIZIAREN AURKAKO TXERTOAK

Immunitate-sistemarekin lotuta, minbiziari aurre egiteko ikertzen ari diren beste bide bat txertoena da.

Gaixotasun infekziosoetan erabiltzen diren txertoak gaitza azaldu baino lehen ematen dira. Txerto horiek eragile infekziosoaren antigenoen zatiak dituzte, edo eragile bera desaktibatuta, eta haien helburua da immunitate-sistema prestatzea eragilea gorputzera sartzen denerako. Nolabait esateko, erasotzailea zein den erakusten diote txertoek, eta, horri esker, gorputzak aukera du haren aurkako arma onak prestatzeko.

Minbiziaren aurkako txertoak, ordea, gaitza azaldu ondoren erabiliko lirateke, hura tratatzeko edo hedatzea galarazteko. Hain justu, horietako bat probatzen ari dira Nafarroako Unibertsitatearen aurkako txertoaren mekanismoa.

Nafarroako Unibertsitatea
Klinikak garatutako
txertoaren mekanismoa.
IRUDIA: NAFARROAKO
UNIBERTSITATEA KLINIKA.



tsitatea Kliniketan. Bularreko minbizia tratatu ondoren berria agertzea galarazteko helburua du txertoak, eta, hura egiteko, emakumezkoaren zelula dendritikoak hartu (immunitate-sistemaren zelula batzuk dira), eta pazientearen beraren tumore-zelulekin estimulatzen dituzte. Horrela, erasotzailea zein den irakasten diete zelula dendritikoei.

Minbiziaren aurkako txertoak gaitza azaldu ondoren erabiliko lirateke, hura tratatzeko edo hedatzea galarazteko.

Marta Santisteban ikerketa-buruak adierazi duenez, bularreko minbizia duten pazienteen azpitalde batekin probatzen ari dira, eta 2012ko maiatzean jakingo dute eraginkorra den. Edonola ere, ohiko terapia onkologikoaren osagarria izango litzateke, eta ez kirurgiaren, erradioterapiaren eta kimioterapiaren ordezkoa.

Bularreko minbiziaren aurka ez ezik, beste minbizi batzuentzako txertoak ere ari dira probatzen beste zenbait laborategitan: prostatakoarentzat, giltzurrunekoarentzat, obarioakoarentzat, kolonoakoarentzat...

Dena dela, Rodriguezen ustez, txertoak eraginkorrak direla frogatuta ere, zaila izango da molekula inhibitzaile bezain ohikoak bihurtzea. "Kontua da autologoak direla, hau da, pazientearen beraren zelulekin egiten direla. Hortaz, bakoitzari berea egin behar zaio, eta hori ez dago denen eskura, oso garestia baita".

BIRUSAK, TROIAKO ZALDI

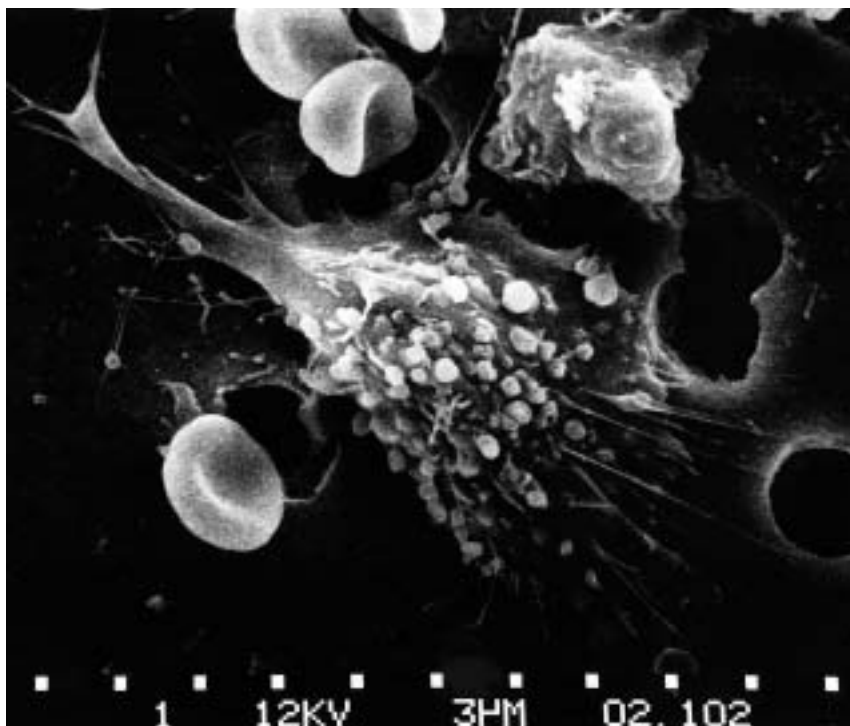
Emaitza onak ematen ari den beste estrategia bat birusen bidezkoa da. Rodriguezek azaldu du zertan datzan: "Saiatzen dira birusen genoma eraldatzen, tumore-zelulak suntsitzeko ahalmena izan dezaten, zelula normalak suntsitu gabe. Askotan erabiltzen dira birus onkolitikoak. Birus horiei geneak aldatu zaizkie, baka-rik tumore-zeluletan sartzeko gai izan daitezten. Tumore-zelula batean sartutakoan, birusek behin eta berriro zatitu besterik ez dute egiten, zelula lehertu arte".

Beste batzuetan, berriz, toxiko bat kodetzen duen gene bat sartzen diote birusari. "Hartara, zelulara sartutakoan, toxikoa ekoizten dute, eta

zelula modu aktiboan hiltzen dute. *Armed viruses* deitzen zaie". Birus armatuak, alegia.

Birus onkolitikoak eta armatuak gene-terapiaren adibide dira, eta haiekin egiten ari diren ikerketak eta saiakuntza klinikoak nahiko aurreratuta daude. Gene-terapiaren barran probatzen ari diren beste batzuk, berriz, aurreragoko faseetan daude. Horien artean daude, besteak beste, zeluletan mutaturako geneak gene osasuntsuez ordezteko saiakuntzak. Beste laborategi batzuetan, gene bereziak sartzen dituzte tumore-zeluletan, erradioterapiarekiko eta kimioterapiarekiko sentikorragoak izan daitezten. Badira baita angiogenesisia eragozten duten geneak sartzen ahalegintzen direnak ere; horien bidez, tumoreek ezin dituzte odol-hodiak sortu, eta ezin dira hedatu.

Asko dira, beraz, ikertzaileak probatzen ari diren bideak. Batzuk oraindik esperimendu-fasean daude, baina beste batzuk dagoeneko oso aurreratuta daude, eta erabiltzeko baimena jaso dute. Hala, itxaropenari bidea irekitzen dioten gero eta aukera gehiago daude. ●



Minbizi-zelula migratzailea. ARG.: SUSAN ARNOLD/AEBKO MINBIZI INSTITUTUA.



Soziolinguistika aldizkaria

HIZKUNTZA NORMALKUNTZA ETA GLOTOPOLITIKA ALDIZKARIA

kluster@soziolinguistika.org

<http://www.soziolinguistika.org/>

Soziolinguistika Klusterra

Martin Ugalde K.P. 20140 - Andoain

BAT aldizkariaren 78. zenbakia, kalean!

HAUSNARTU SARIEN III. EDIZIOKO LANAK

1. SARIA. Luis Azpiazu Larrañaga: *"Gazteak, musika eta euskara"*
2. SARIA. Galder Unzalu Etxabe: *"Sugea dantzan: She's in fashion-etik Bilbao euskaraz-era"*
3. SARIA. Patxi Juaristi Larrinaga: *"Euskal soziolinguistika aplikatua: bilakaera metodologikoa eta teknikoa"*