Jose Antonio Rodríguez
EHUko Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saileko irakaslea

ETSAIA EZAGUTZEN

1971ko abenduan, Richard Nixon AEBko presidenteak "National Cancer Act" legea sinatu zuen. Lege berri horri "minbiaziaren kontrako gerra-deklarazioa" izena eman zioten kazetariek. Gerra horretan murgilduta jarraitzen dugu berrogei urte geroago. Hala ere, gure etsaia askoz hobeto ezagutzen dugu gaur egun.

Gizakiok, izaki multizelularrak garen aldetik, minbiziaren hazia daramagu gure zeluletan.

Hazi hori gure zelulek elkarren artean komunikatzeko, ugaltzeko eta leku batekik bestera migratzeko duten gaitasunean datza. Gaitasun horiek ezinbestekoak dira gizakiak garatzeko, hazteko eta bizirik irauteko. Baina gure bizia posible egiten duten mekanismo zelularrek, gaizki funtzionatuz gero, minbizia garatzea susta dezakete. Esate baterako, mekanismo berak erabiltzen dituzte enbrioi baten zelulek gorputzaren atalak eratzeko, eta tumore baten zelulek metastasiak garatzeko.

Minbizia gaixotasun genetikoa da. Zelulen ugaltze-, komunikazio- eta migrazio-asaldurak genoman gertatzen diren akatsen ondorioak dira. Akats horiek informazio genetikoa edo informazio genetikoaren erabilera finkatzen duten markak alda ditzakete (mutazioak eta aldaera epigenetikoak, hurrenez hurren). Kasu askotan, akatsak berez sortzen dira, zelulak bere DNA kopiatzen duenean. Beste batzuetan, kanpoko agente batek (tabakoaren ke mutagenikoak edo birus baten infekzioak, adibidez) eragiten edo errazten ditu akatsak.

> *"Azken urteotan, minbiziari buruzko ikerkuntzak bultzada nabarmena jaso du giza genomaren sekuentziazioarekin"*

Minbiziari buruzko ikerkuntza oinarrizko bi galderari erantzuten saiatu da aspaldidanik. Zer-nolako asaldurak pairatzen ditu zelula normal batek tumore inbaditzaile bihurtu arte, hau da, nola gertatzen da transformazio-prozesua? Eta zein dira tumorigenesi-prozesu hori bultzatzen duten aldaera genomikoak?

Nixon presidenteak "minbiziari gerra" deklaratu zionetik pauso garrantzitsuak eman dira erantzun-bilaketa honetan. Lehenengo galderari dagokionez, hirurogeita hamargarreko hamarkadan proposatu zen tumorigenesia etapakako prozesua dela eta mailakako transformazioaren azpian zelulen hedapen klonalak daudela. Eredu horren arabera, zelula batek inguruko zelulekiko hazkuntza-abantaila bat ematen dion ezaugarri berri bat lortzen duenean gertatzen dira hedapen klonalak. Ezaugarri berria, besteak beste, azkarrago edo mugarik gabe zatitzeko gaitasuna izan daiteke.

Bigarren galderari dagokionez, XX. mendeko azkeneko bi hamarkadetan, minbiziaren garapenarekin erlazionatutako hainbat gene identifikatu ziren. "Minbiziaren gene" horiek "onkogene" edo "gene tumore-supresore" izenez sailkatzen dira, betetzen duten funtzioaren arabera. Gene horien asaldurak (mutazioen edo aldaera epigenetikoen ondorioz) hedapen klonala gauzatzeko ahalmena ematen die zelula tumoralei. Tumore askotan, adibidez,

telomerasa genearen ohiz kanpoko espresioak eta aktibitateak sustatzen du zelulen mugarik gabeko zatitzeko ahalmena. Bestalde, aspaldi finkatu zen tumore-zelulen genoma ezegonkorra dela, eta jakina da, halaber, ezegonkortasun horrek mutazioak metatzea errazten duela.

Azken urteotan, minbiziari buruzko ikerkuntzak bultzada nabarmena jaso du. Bultzada berri horretan ezinbestekoak izan dira bi aurrerapen: giza genomaren sekuentziazioa eta garapen teknologikoak. 2001ean, gure genomaren lehenengo zirriborroa argitaratu zen. Informazio horri esker, ikertzaileek tumoreetan metatzen diren akats genomikoak identifikatu ahal izateko erreferentzia eskuratu zuten. Era berean, Giza Genomaren Proiektuaren itzalpean, analisi genomikorako teknologia berriak garatzen hasi ziren.

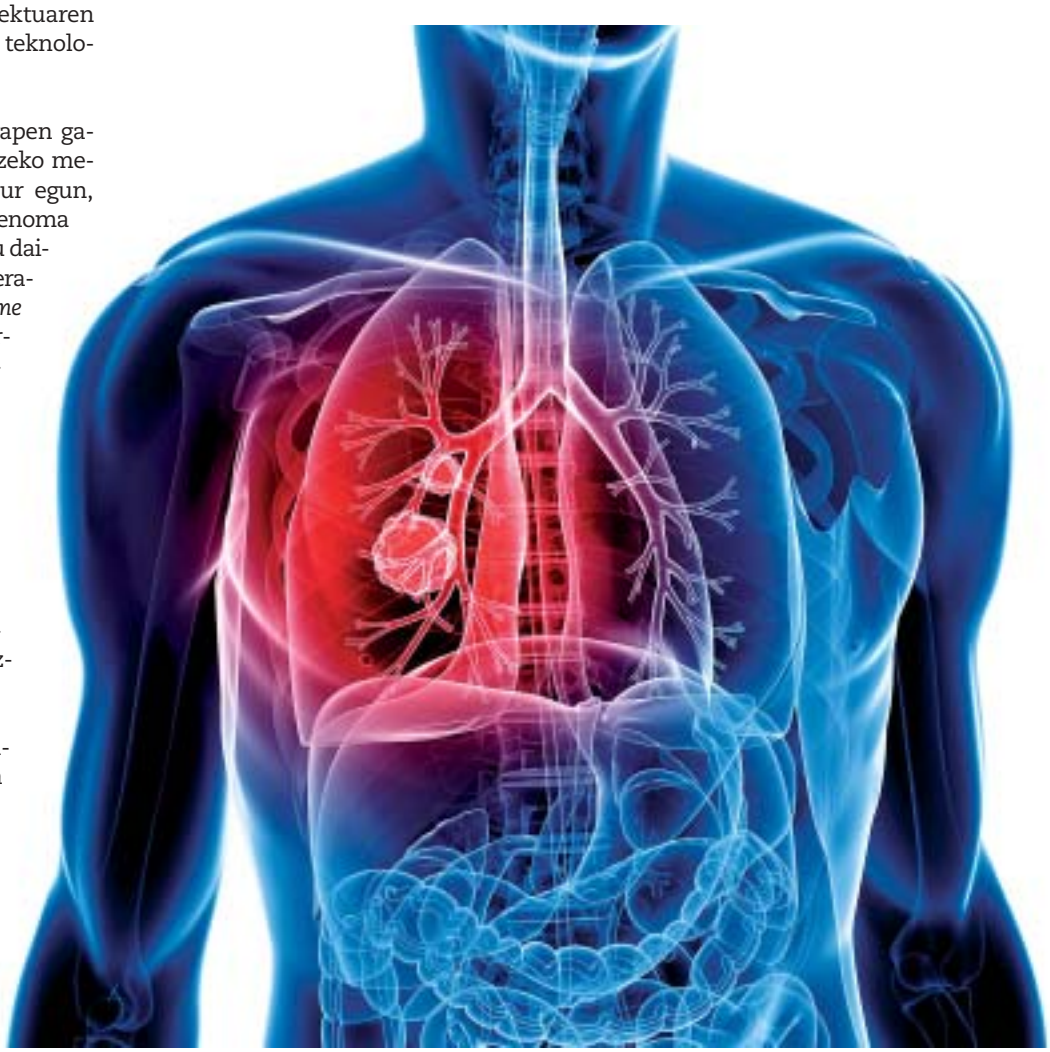
Teknologiaren ikuspuntutik, garapen garrantzitsuenak DNA sekuentziatzeko metodoetan gertatzen ari dira. Gaur egun, gizaki baten (edo tumore baten) genoma osoa bi asteko epean sekuentziatu daiteke. Gaitasun teknologiko hori erabiliz, *International Cancer Genome Consortium* (ICGC) delako nazioarteko proiektu bat jarri da martxan. Proiektu horren xedea mota ezberdinetako milaka tumore-lagin sekuentziatzea da. Sekuentziazioaz gain, eskala handiko analisirako beste metodo batzuk ere garatu dira. Metodo horiek (transkriptomika eta proteomika, besteak beste) urtez urte hobetzen ari dira, eta hobekuntza bakoitzak erraztu eta azkartu egiten du ikerketa.

Aurrerapen horien guztien ondorioz, tumorigenesi-prozesuaren ezagutza nabarmen sakontzen ari da. Hedapen klonalaren eredu klasikoak bere balioari eusten badio ere, ikerketa berriek agerian jarri dute uste baino askoz ere handiagoa dela tumoreen konplexutasuna —bai maila zelularrean, bai maila genetikoan—.

Esate baterako, tumore-mota batzuetan "minbiziaren zelula amak" identifikatu dira, zeinek tratamendu ostean tumorea birsortzeko gaitasuna baitute. Halaber, frogatu da tumore-zelulez gain mikroinguruneko zelula normal batzuek ere parte har dezaketela tumore baten garapenean. ICGC proiektuak, bere aldetik, milaka mutazio berri aurkitu ditu dagoeneko. Mutazio batzuk tumorearen ezegonkortasun genomikoaren ondorio dira; beste batzuek transformazio-prozesua bultzatzen dute, eta beraz, "minbiziaren gene" berriak identifikatzeko erabil daitezke.

Oinarrizko ezagutza hori minbiziaren prebentzioa, detekzioa, diagnostikoa eta tratamendua hobetzeko erabiltzen saiatzen da ikerketa klinikoa. Adibidez, tumoreek izandako akats genetikoetan oinarrituta, "zuzendutako terapiak" garatzen ari dira, zeinek eragin handiagoa eta alboondorio gutxiago baitituzte.

Orain dela bi mila urte baino gehiago, Sun Tzu txinatar idazleak hala idatzi zuen *Gerraren artea* izeneko liburuan: "Zure etsaia eta zeure burua ezagutzen badituzu, ehunka bataila irabaz ditzakezu". Minbiziaren kontrako gerran bataila batzuk irabazi dira. Etsaia gero eta sakonago ezagutzeak garaipen gehiagorako itxaropena ematen digu.



ARG.: © SEBASTIAN KAULITZKI/123RF