

Zenbat dira?

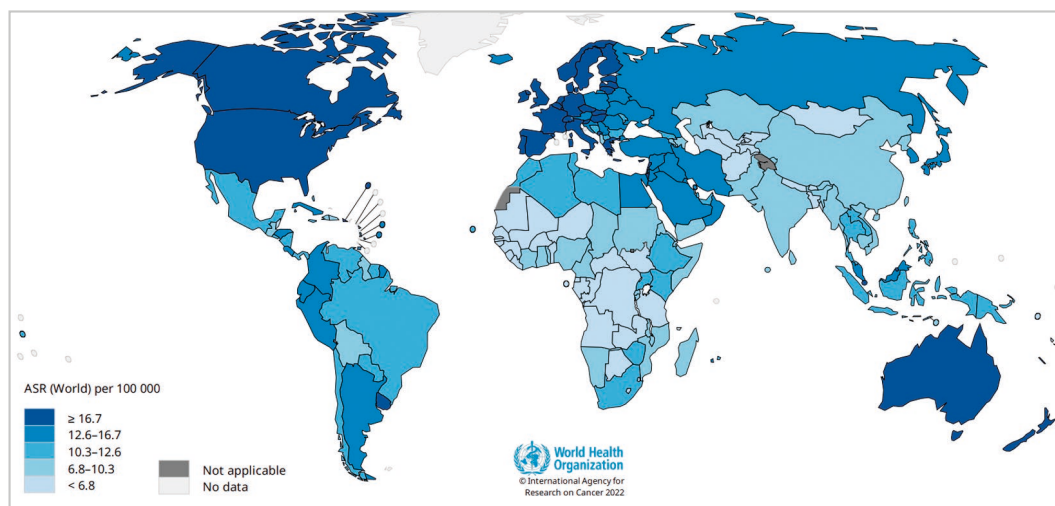
Lau, bat, hiru, bost, zazpi?

Minbizi-zelulen gaitasun bereizgarriak

Zientziak oso azkar egin du aurrera, baita minbiziaren ikerkuntzak eta haren inguruan dugun jakintzak ere. Horrek ahalbidetu du, besteak beste, gero eta minbizi-mota gehiago ezagutzea, eta baita denek dituzten zenbait ezaugarri komun deskribatzea ere. Baina zenbat eta zein dira minbizi-zelulek gaiztotzen direnean eskuratzen dituzten gaitasunak?

Minbizi esaten zaio zelulen ugalketa iraunkor, anormal eta autonomia dela-eta sortzen den gaixotasunari. Kontrolik gabeko hazkuntza hori

gorputzeko zein organo edo ehunetan gertatzen den, minbiziari *abizen* bat edo beste jartzen zaio, minbizien sailkapen orokor bat eginez.

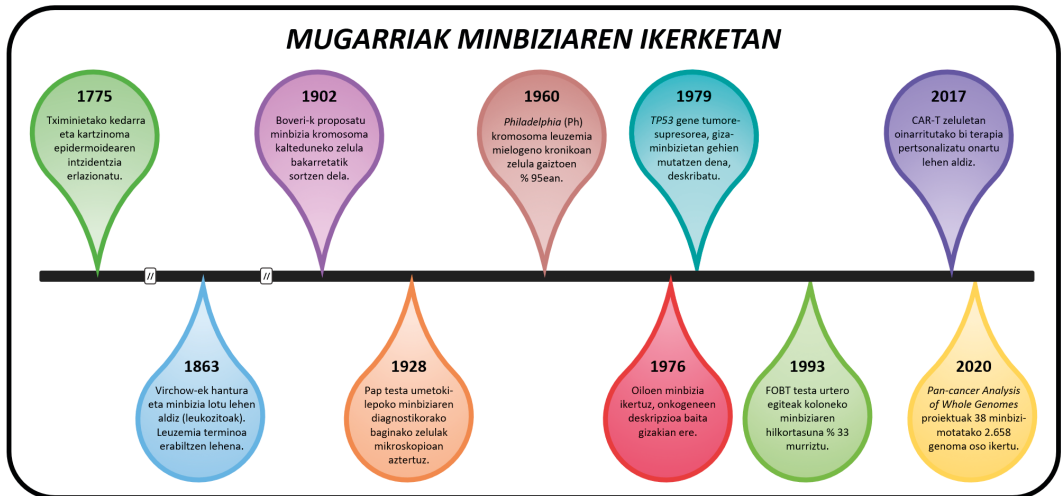


1. irudia. Osasunaren Mundu Erakundeak 2020ko datuekin argitaratutako mundu mailako minbizi-intzidentziaren mapa.
ARG.: OME (<http://gco.iarc.fr/today>).



Idatzi zuk zeuk
Gai librean atalean

Gai librean aritzeko, bidali zure artikulua
aldizkaria@elhuyar.eus helbidera.



2. irudia. Minbiziaren ikerketan mugarri izan diren aurkikuntzak. Iturria: National Cancer Institute.

Osasunaren Mundu Erakundeak (OME) egiten du *abizen* horien sailkapen-gida ezagunena eta erabiliena, eta beste zenbait datu orokor ere argitaratzen ditu urtero. Horien artean dago, adibidez, minbizi guztien intzidentzia biztanleko eta herrialdeko irudikatzen duen mapa. 1. irudikoa 2020. urteko datuekin eginda dago, eta ikus daiteke intzidentzia altuena herrialde garatuenetan dagoela orokorrean (Europar, Ipar Amerikan, Australia eta Zeelanda Berria eta Japonian).

Minbiziaren sorrera eta minbizi-zelulen gaitasunak

Gure zelulak etengabe zatitzen dira, eta zelula zaharrak hil eta berriak haien lekua hartzen dute. Ordezkapen-prozesu horren kontrola galtzen denean, zelula berri gehiago sortzen dira hiltzen direnak baino, eta hiltzen ez diren horiek akatsak pilatzen dituzte, tumoreak sortzeraino. Tumoreak onberak (gaixotasunik sortzen ez dutenak) ala gaiztoak (minbiziaren eragileak) izan daitezke. Bestalde, tumore gaiztoa inguruko ehunetara heda daiteke eta beste tumore batzuk sortu. Fenomeno horri metastasia esaten zaio.

Minbizia, oro har, aldaketa genetikoaren pilaketak eragiten du, eta aldaketa horiek dira minbizi-zelulei transformatu eta gaiztotzeko ahalmena ematen dietenak. Aldaketa genetiko edo mutazioak, bestalde, izan daitezke gidariak (minbizian eragin zuzena dutenak) ala bidaiariak (minbizi-zeluletan daudenak baina gaixotasunean eragin zuzenik ez dutenak). Ikerkuntza, gaur egun, aldaketa gidarien bila dabil, horien aurkako botika berriak bilatzeko, diagnostiko eta sailkapenak errazteko eta abar.

Tumoreen garapenean zehar, minbizi-zelulek gaitasun biologiko bereizgarriak eskuratzen dituzte, *abizen* ezberdinak dituzten minbiziek komun dituztenak, baina zelula osasuntsuetan ikusten ez direnak. Minbizien alderdi molekularrak ikertzen lehen pausoak eman ondoren, 2000. urtean sei gaitasun proposatu zituzten Douglas Hanahan eta Robert A. Weinberg-ek, minbiziaren genetikan aitzindaritzat jotzen direnak, *The Hallmarks of Cancer* izenburupean: zatitze-seinaleei eustea, apoptosiari aurre egitea, angiogenesisia eta baskularizazioa eragitea, inbasioa eta metastasia aktibatzea, hilezkortasun erreplikatzailerak ahalbidetzea eta

hazkuntza-supresoreekiko sentikortasunik eza (3. irudia eta glosarioa).

Orokorrean onartua izan zen bi ikerlari horiek proposatutakoa zientziaren munduan (artikulu hori da *Cell* aldizkari ezagunean inoiz zita gehien jaso dituen), baina kritika batzuk ere izan ditu. 2010ean *Nature Reviews Cancer* aldizkarian argitaratutako lan batek zioen, esaterako, sei gaitasun horietatik bakarra dela soilik minbizien ezaugarria, gainerako bostak tumore onberenak ere badirela.

Hamaika urteren ondoren, *Hallmarks of Cancer: The Next Generation* lanean aurrez publikatutakoa eguneratu zuten autore berek, zerrendan lau gaitasun gehituta: metabolismo zelularra desregulatzea, ezegonkortasun genomikoa eta mutazioak, tumoreak sustatzen dituen hantura eta suntsipen immunologikoa saihestea (3. irudia eta glosarioa).

Zerrenda luzatze hori aurrerapen teknologikoek ahalbidetu zuten batez ere. Izenburuak keinu egiten dion *Next Generation Sequencing* teknologiak, edo sekuentziazio masiboak, informazio asko ematen digu zeluletan adierazten diren geneen inguruan, zeinak balio baitigu, besteak beste, minbizi-zelulen portaera azaltzeko. Baina ez hori bakarrik: minbizien biologia ezin da soilik minbizi-zelulen ezaugarriak aztertuz ulertu; tumoreen sorreran tumore-mikroinguruneak duen eragina ere kontuan hartzekoa dela azpimarratu zuten, ikuspuntu berri bat gehituz minbiziaren ikerketan.

Azken gaurkotzea 2022an bertan publikatu du Douglas Hanahan-ek bakarlanean, minbizi-zelulek transformatzen direnean bereganatzen dituzten 14 gaitasuneko zerrenda osatuz *Hallmarks of Cancer: New Dimensions* izenburupean. Azken lan horretan gehitutako gaitasunak plastikotasun fenotipikoa desblokeatzea, zelula seneszentek, mikrobiota polimorfikoak eta mutaziorik gabeko birprogramazio epigenetikoa dira (3. irudia eta glosarioa).

GLOSARIOA

Angiogenesisia eta baskularizazioa eragitea: odol gehiago eskatzen diote zelulek gorputzari, elikagai eta oxigeno gehiago lortzeko.

Apoptosiari aurre egitea: zelulak ez dira hilko egoera normalean hilko liratekeen adinera iristean.

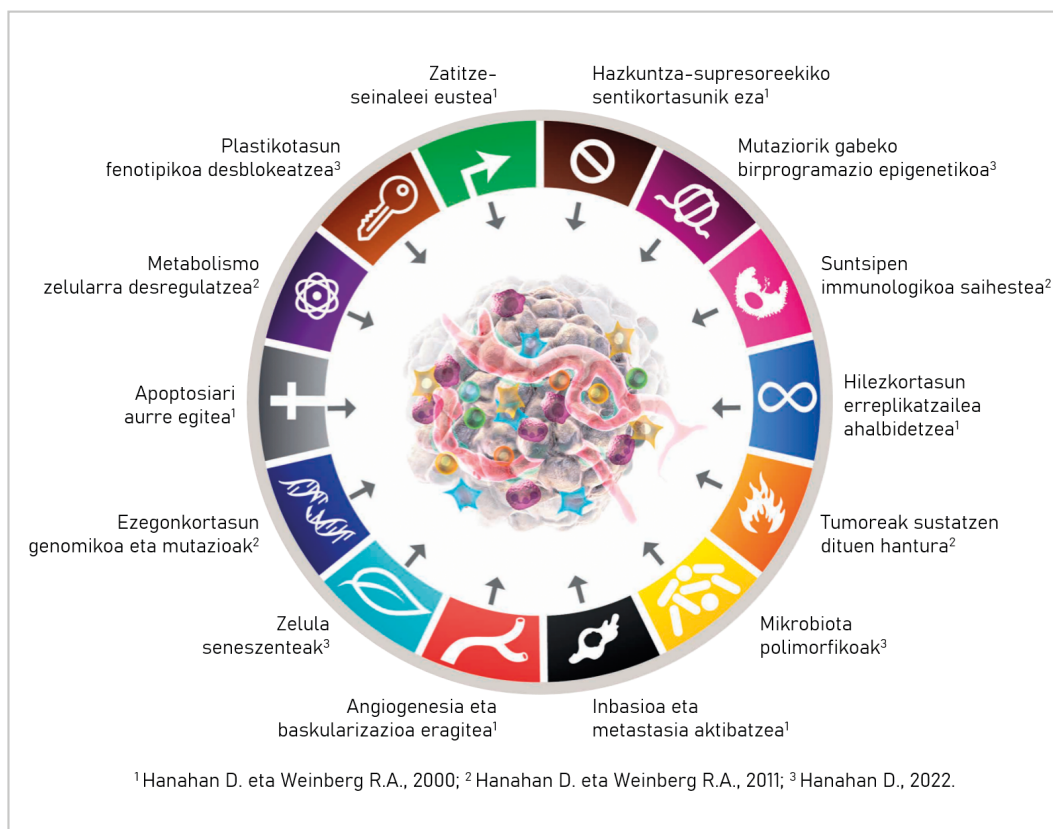
Ezegonkortasun genomikoa eta mutazioak: DNA katean aldaketak gertatzeko erraztasuna, mutazio gehiago pilatzea bultzatuz eta, hortaz, tumoreak sortzeko aukera handituz.

Hazkuntza-supresoreekiko sentikortasunik eza: balaztek ez dute funtzionatzen, zelulek hazten eta zatitzen jarraituko dute etengabe.

Hilezkortasun erreplikatzailea ahalbidetzea: ondorengo kopuru infinitua sortzeko gaitasuna izango dute zelulek, etengabe zatitu eta zelula berriak sortuz.

Inbasioa eta metastasia aktibatzea: minbizi-zelulek inguruko ehun edo organoetara bidaiatzen dute, odol-hodietatik normalean, eta hala tumore berriak sortzen dituzte gorputzeko beste leku batzuetan.

Metabolismo zelularra desregulatzea: zelulen betebeharrak aurrera eramateko prozesuak deskontrolatzen dira.



3. irudia. Minbizi-zelulek transformatzerakoan lortzen dituzten gaitasunak. ARG.: Hanahan D., 2022 lanetik moldatua.

Mikrobiota polimorfikoak: gorputzean ditugun mikroorganismoak desberdinak dira jende osasuntsuaren eta minbizia dutenen artean.

Mutaziorik gabeko birprogramazio epigenetikoak: puntu batetik aurrera, mutazio gehiago gertatu gabe ere, tumoreek eboluzionatzen/gaiztotzen jarraitzen dute.

Plastikotasun fenotipikoa desblokeatzea: zelulek, heldutasunera iritsita ere, eraldatzen jarraitzeko gaitasuna mantentzen dute, egoera normalean eraldatzeko gaitasun hori blokeatzen bada ere.

Suntsipen immunologikoa saihestea: gure babes-sistemak (immunitate-sistemak) ez ditu tumore-zelulak ezagutzen.

Tumoreak sustatzen dituen hantura: hantura-guneetan immunitate-sistemako zelulak pilatzen dira, tumoreak are gehiago sustatuz.

Zaitze-seinaleei eustea: azeleragailua zapalduta mantentzen dute zelulek, etengabe zaituz.

Zelula seneszentek: zatitu ezin diren baina bizirik dauden zelula zaharrak metatzen dira.

Beste arlo batzuetan azken urteotan egindako aurrerapenak ikerketa biomedikoan ere gero eta teknologia esperimental eta konputazional indartsuagoak erabiltzea ahalbidetu digute, *big data* delakoaren munduan sartuz. Horrela, baliabideak ematen dizkigute minbiziaren garapen eta gaiztotzearen mekanismoak hobeto ulertzeko eta jakintza horiek medikuntzan aplikatzeko.

Nabarmentzekoa da, aipatutako minbizien ezaugarri bereizgarri horietako bakoitza banako gisa definitu den arren, haien erregulazioa elkarlotuta dagoela minbizi askotan. Ikuspuntu integratzaile bat beharrezkoa da, hortaz, minbizi-mota bakoitzaren biologia ulertzeko.

Hanahan-ek berak lanaren amaieran dioenez, behin-behineko proposamen berri hauek argitaratzearekin, ikerketa-komunitatean minbiziaren biologia, genetika eta patogenia definitzeko eztabaida suspertzea eta ikerketa esperimentalak bultzatzea du helburu, besteak beste. Horrela, komunitate zientifikoak adostutako azken kontsensu bat lortuko litzateke minbiziaren gaitasunak zenbat eta zein diren definitzeko orduan.

Hortaz, aurrera jarrai dezala edozein arlotako ikerketak, baita minbiziarenak ere, eta zergatik ez 2033. urtean minbizien gaitasun bereizgarrien zerrenda berriro eguneratu! ●

Erreferentziak

- [1] Hanahan D. eta Weinberg RA. 2000. "The hallmarks of cancer". *Cell*, 100(1), 57 – 70.
- [2] Hanahan D. eta Weinberg RA. 2011. "Hallmarks of cancer: the next generation". *Cell*, 144(5), 646 – 674.
- [3] Hanahan D. 2022. "Hallmarks of Cancer: New Dimensions". *Cancer Discovery*, 12(1), 31 – 46.
- [4] <https://www.cancer.gov/research/progress/250-years-milestones> «Milestones in Cancer Research and Discovery», National Cancer Institute. Azken eguneratzea: 2020/08/31.
- [5] <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> "What Is Cancer?", National Cancer Institute. Azken eguneratzea: 2021/05/05.