

ARDIEN BIRIKETAKO ADENOKARTZINOMAREN OINARRI GENETIKOA

AMAIA LARRUSKAIN MANDIOLA
Biologian doktorea. Euskal Herriko Unibertsitatea

Aspalditik da ezaguna ardi-erretrovirusaren adenokartzinoma (ABA) eritasuna. XIX. mendean deskribatu zen (1865), nahiz eta minbizi hori eragiten duen erretrovirusa ez zen modu ziurrean identifikatu 1990eko hamarkadara arte. ABA eredu ezin hobea da ostalari-birus elkarrekintza aztertzeko; bai eta gaixotasun kutsakorren transmisioa, minbiziaren garapena eta erretrovirus endogenoen eragina ikertzeko ere.

ABA ERRETROBIRUS BATEK ERAGINDAKO MINBIZIA DA

Erretrovirusen askotariko RNA birusen familia ugaria osatzen dute, zeinek ostalari-espezia anitz infektatzen baitituzte. Horien artean, *Betaretrovirus* generoko Jaagsiekte ardi-erretrovirusa (Jaagsiekte Sheep Retrovirus; JSRV) dago, hain zuzen, ABAREN eragilea. Bereziki ardiei eragiten dien arren, ahuntzek eta ardi-espezia basatiek ere izan dezakete gaixotasun hori. JSRVaren transmisioa arnas aparatua bidez gertatzen da batez ere, kutsatutako animaliekin kontaktu zuzena izanez gero (1. irudia).

JSRVa berezia da birusen artean, biriketako zelula epitelialak baitira bere itu-zelulak (II motako pneumozitoak eta Klara zelulak). Horrez gain, kontuan izanda JSRVak soilik proteina esentzialak kodetzen dituen genoma sinplea daukela, berezia da, halaber, minbizi eragiteko erabiltzen duen mekanismoa. Birusaren bilgarriaren Env proteina bihurtzen ditu itu-zelula minbizi-zelula (2. irudia). ABAREN garapena geldoa da, eta gaixotasunaren azken fasean soilik agertzen dira sintoma klinikoak; besteak beste, biriketako tumoreen tamaina handitu eta ABAREN berezkoa den fluido metatu ahala, animaliek arnasa hartzeko izaten dituzten zailtasunak.

ZERGATIK DAKIGU HAIN GUTXI ABARI BURUZ?

Oro har, gutxi ikertu izan da ardi-erretrovirusaren oinarri genetikoaren interes ekonomiko handiagoa duten beste etxe-abere espezie batzuekin alderatuta. Hortaz, eskuragarri dagoen informazioa eta baliabideak urriak izan ohi dira sarritan.

Horrez gain, ABA aztertzen hasi ziren ikerlariek arazo batekin egin zuten topo. JSRVaren oso antzeko 30 kopia baino gehiago daude ardiaren genomatik, JSRV endogenoak (enJSRVak). Elementu horiek, JSRVaren antzinako kolonizazio baten ondorioz, osta-



ARG.: AMAIA LARRUSKAIN

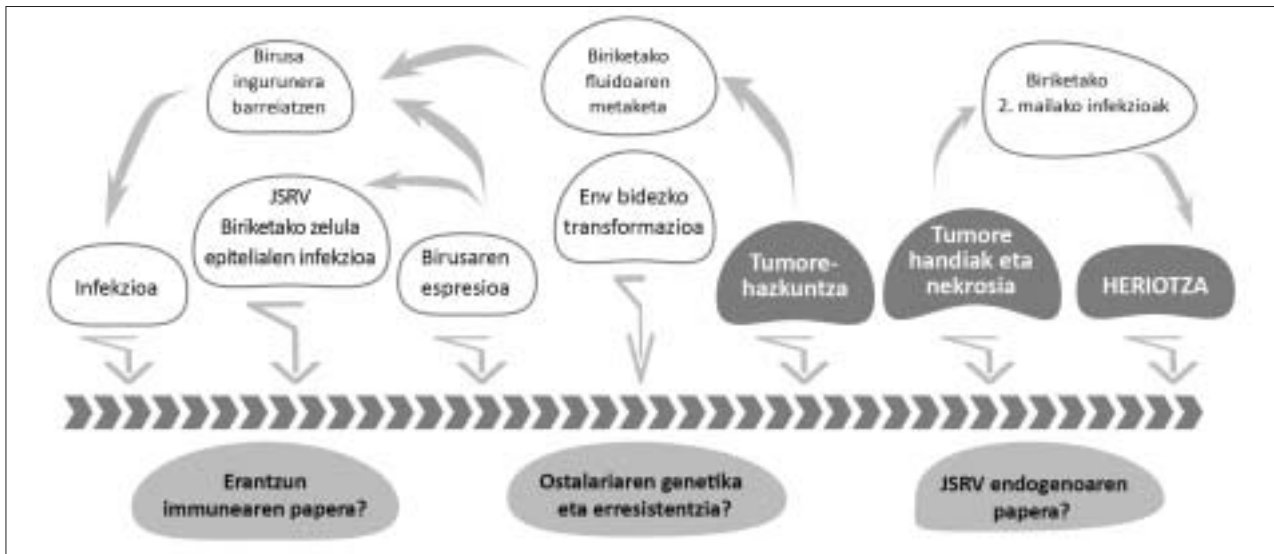
lariaren genomaren parte bihurtu ziren. JSRVa zein enJSRVak, biak, karakterizatu behar izan ziren ikerketak egin ahal izateko. JSRVaren aurkako erantzun immunearen inguruko datu oso gutxi dauden arren, gauza bat argi dago: ABAREN ezaugarrietako bat da JSRVaren aurkako antigorputz-erantzun bat falta dela. Uste da enJSRVetako batzuen espresioak JSRVarekiko immunologikoki jasanez bihurtu dituela ardiak.

KONTROLA ETA GARRANTZIA

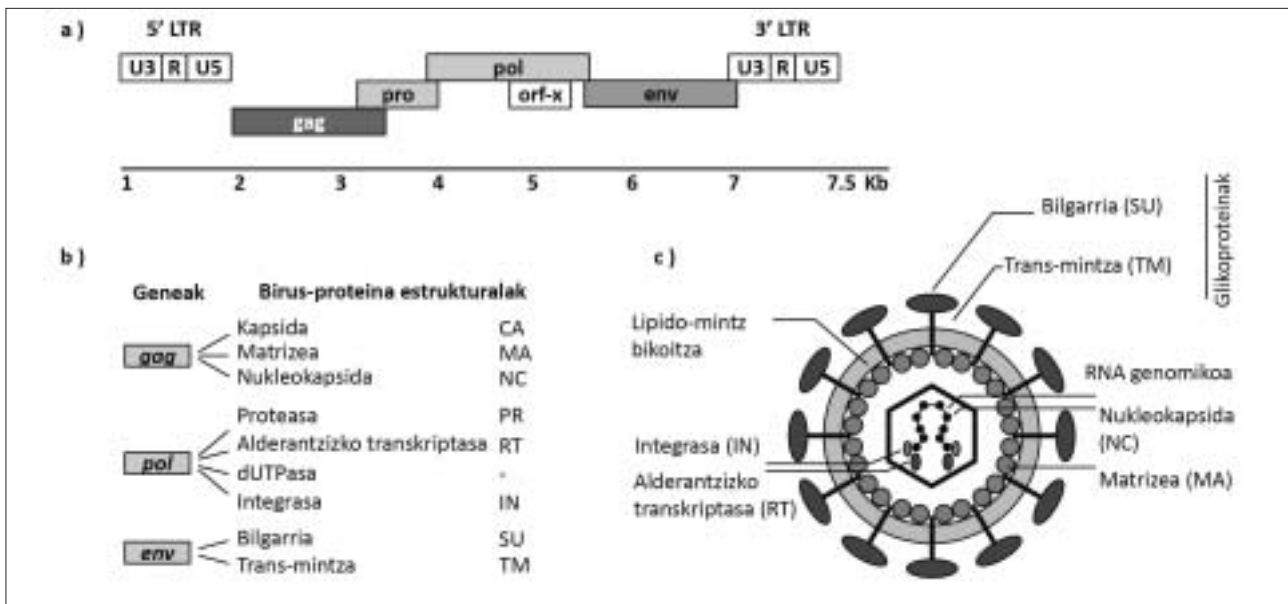
Erretrovirusen infekzioak zailak dira kontrolatzen. ABAREN kasuan, animalia infektatuak eta gaixoak kentzea da kontrolatzeko modu bakarra, baina badu beste zailtasun

bat. Izan ere, JSRVaren aurkako antigorputzik sortzen ez denez, ezin dira erabili ohiko test serologikoak hura detektatzeko. Soilik PCR (polimerasaren erreazio kateatua) bidezko metodo molekularrak daude eskuragarri, baina, odolean birus-kopurua baxua izan ohi denez, ez dira beti fidagarriak izaten. Ondorioz, testean emaitza negatiboa eman duen animalia batek birusa sar dezake artaldera.

ABA oso hedatuta dago gaur egun: Australia, Zeelanda Berria eta Islandia dira, us-tez, gaixotasunetik libre dauden herrialde bakarrak. ABA da minbizi-prozesu ohikoena ardietan, eta eragin ditzakeen galerak nabarmenak izan daitezke (3. irudia). Ardi hel-



1. irudia. Ardien biriketako adenokartzinomaren patogenesia.



2. irudia. a) JSRVaren genoma, b) gene bakoitzak kodetzen dituen proteinak eta c) birioiaren egitura.

du gazteei erasaten die, batik bat, eta horrek galera ekonomikoak eragiten ditu, ekoizpena murritzu eta animaliak behar baino lehen hiltzen direlako. Gainera, animalien ongizateari dagokionez ere ardura bat da, animalien heriotza ezin delako ekidin.

JSRVaren kasuan, ezin izan da txerto edo tratamendu eraginkorrik garatu, ez baita ezagutzen zer gene edo prozesu immunologiko egon daitezkeen erlaxionatuta erresistentziarekin. Horrelako kasuetan nahiz patogenoek txertoekiko erresistentzia garatzen dutenean, erabil daitezkeen beste estrategia bat baden arren, hots, berezko erresistentzia duten animaliak hautatzea, estrategia horrek ere indibiduo erresisten-

teak aukeratzeko behar diren markatzaile genetikoak identifikatzea eskatzen du.

ABArekin ikerketa ardientzat ez ezik giza-kientzat ere onuragarria izan daiteke. Izan ere, bi espezieen artas aparatua oso antzekoa da, eta, hortaz, ardia eredutzat erabil daiteke giza eritasun asko ikertzeko. ABAk giza minbizi jakin baten antz nabarmena du, kartzinoma bronkoalbeolarrarena hain zuzen. Azken horren intzidentzia handituz doanez, markatzaile genetikoaren premia dago, minbizi garatzeko arriskuan nor egon daitezkeen identifikatu ahal izateko. Beraz, ABA ikertzea lagungarria izan daiteke gizakien biriketako kartzinogenesia hobeto ezagutzeko ere.

ERRESISTENTZIA- EDO SENTIKORTASUN-GENEEN BILAKETA

Ostalarrien eta birusen arteko elkarrekintza konplexua da, eta, sarritan, ez dira elkarrekintza horren xehetasunak guztiz ezagutzen. Ostalariek zenbait mekanismo garatu dituzte birusen eta beste patogeno batzuen erasoetatik babesteko, berezko immunitatea eta immunitate adaptatiboa kasu. Zenbait giza eta animalia-populaziotan, frogatu da gaixotasun batzuekiko sentikortasuna/erresistentzia zehazten duen aldagai genetiko dagoela, sarritan, erantzun immuneko geneetako polimorfismoek eragina.

ABArekin inguruan ikerketa oso gutxi egin diren arren, badirudi ostalarriaren aldagai ge-



3. irudia. ABaren biktima ezagunena Dolly ardia da, lehen ugaztun klonatua. ARG.: ROSLIN INSTITUTUA.

netikoak eragina izan dezakeela infekzioaren eta gaixotasunaren garapenari dagokionez. Zenbait ardi-arraza edo familiatan, JSRVaren prebalentzia eta ABAk eragindako hilkortasun-maila desberdinak behatu dira. ABaren patogenesisa hobeto ulertzeko, beharrezkoa da infekzioari eta minbiziaren garapenari erresistentzia eman diezaioketen oinarri genetikoak zein den argitzea.

Erresistentzia/sentikortasuna ematen duten geneak identifikatzeko modu bat dira asoziazio-analisiak. Analisi-mota horretan, funtzioan oinarrituz hautatutako geneetako (gene hautagaiak) markatzaile polimorfikoak aztertzen dira animalia gaixoetan eta kontrolekoetan. Maiztasunetan aldeak egoteak adieraz dezake gaixotasunari sentikortasuna/erresistentzia eman diezaioketen geneak direla.

Ardi latxen populazio bat hartuta, EHUko Genetika Saileko Animalien Osasuna eta Genomikak egindako ikerketa batean lortutako datuetatik ondoriozta daitekeenez, hainbat funtziotan, hala nola berezko immunitatean eta immunitate adaptatiboan, parte hartzen duten geneek eragina izan dezakete ABaren patogenesisian.

Histobateragarritasun Konplexu Nagusia (HKN) sakon aztertu izan da, bere aldakortasun handiagatik, eta duen funtzioagatik: antigenoak immunitate-zelulei aurkezteko, har-

tzailak kodetzea. Gainera, HKNko geneek ABaren garapenean eragina dutela iradokitzen zuten zenbait lanek. Gure lanak ardi latxen HKNko geneetako aldaki jakinak asoziatu ditu minbiziaren garapenarekin, DRB1 geneko antigenoaren lotura-gunea kodetzen duten hiru alelo barne. Leku horretako polimorfismoek antígeno-loturari eta aurkezpenari eragin diezaiokete.

Horrez gain, lehen aldiz deskribatu dugu bi gene-hautagaietako asoziazioa. Batetik, MX1 (Myxovirus Resistance-1) geneko aldakiak sentikortasunarekin erlazionatu ditugu. Gene horren eginkizuna birusen zikloa mugatzea da, ardiaren eta JSRVaren kasuan zehazki zer pauso mugatzen duen ez dakigun arren. Beste espezie batzuetan ikusi denez, gene honetako polimorfismoek MX1 proteinaren eraginkortasunari eragin diezaiokete, eta baliteke ardiatan ere antzeko efektu bat izatea. Bestetik, CCR5 (C-C chemokine receptor type 5) erresistentziarekin asoziatu dugu. CCR5a erantzun immuneko zelulen kimiotaxiaz edo mugimenduaz arduratzen da, eta, beraz, garrantzia du gaixotasun infekziosoen aurkako borrokan. Jakina da polimorfismoek genearen espresioari eragiten diotela. Gainera, CCR5 beste gaixotasun erretrobiral batzuekin lotu izan da, ardiaren biriketako beste gaixotasun kutsakor batekin, Visna/Maedi, barne.

Hala, bada, asoziazio-analisan lortutako emaitza horiek, beste lagin edo ardi-arrazaren batean erreplikatu beharko diren arren, oinarritzat erabil daitezke etorkizunean txer-toen edo terapien diseinuan nahiz animalia erresistenteen hautaketa-programetan. ●

BIBLIOGRAFIA

- ARNAUD, F.; VARELA, M.; SPENCER, T.E.; PALMARINI, M.: "Coevolution of endogenous Betaretroviruses of sheep and their Host". *Cell Mol Life Sci*, 65 (2008), 3422-32.
- ASSIRI, A.M.; OTT, T.L.: "Cloning and characterizing of the ovine MX1 gene promoter/enhancer region". *Dev Comp Immunol*, 31 (2007), 847-57.
- DUKKIPATI, V.S.R.; BLAIR, H.T.; GARRICK, D.J.; MURRAY, A.: "Ovar-Mhc'-ovine major histocompatibility complex: structure and gene polymorphisms". *Genet Mol Res*, 5 (2006), 581-608.
- GRIFFITHS, D.J.; MARTINEAU, H.M., COUSENS, C.: "Pathology and pathogenesis of ovine pulmonary adenocarcinoma". *J Comp Pathol*, 142 (2010), 260-83.
- HERRMANN-HOESING, L.M.; WHITE, S.N.; MOUSEL, M.R.; LEWIS, G.S.; KNOWLES, D.P.: "Ovine progressive pneumonia provirus levels associate with breed and Ovar-DRB1". *Immunogenetics*, 60 (2008), 749-58.
- HOFACRE, A.; FAN, H.: "Jaagsiekte sheep retrovirus biology and oncogenesis". *Viruses*, 2 (2010), 2618-48.
- PALMARINI, M.; FAN, H.: "Retrovirus-induced ovine pulmonary adenocarcinoma, an animal model for lung cancer". *J Natl Cancer Inst*, 93 (2001), 1603-14.
- SUMMERS, C.; NORVAL, M.; DE LAS HERAS, M.; GONZALEZ, L.; SHARP, J.M.; WOODS, G.M.: "An influx of macrophages is the predominant local immune response in ovine pulmonary adenocarcinoma". *Vet Immunol Immunopathol*, 106 (2005), 285-94.
- WHITE, S.N.; MOUSEL, M.R.; REYNOLDS, J.O.; LEWIS, G.S.; HERRMANN-HOESING, L.M.: "Common promoter deletion is associated with 3.9-fold differential transcription of ovine CCR5 and reduced proviral level of ovine progressive pneumonia virus". *Anim Genet*, 40 (2009), 583-9.
- YORK, D.F.; QUERAT, G.: "A history of ovine pulmonary adenocarcinoma (jaagsiekte) and experiments leading to the deduction of the JSRV nucleotide sequence". *Curr Top Microbiol*, 275 (2003), 1-3.

Eskertza

Eskerrak eman nahi dizkiet lan hau finantzatu duten erakundeek, Begoña Jugo zuzendariari, laborategiko lankideei (Koldo Garcia, Maialen Sistiaga eta Aitor Esparza) eta Imanol Salegiri.