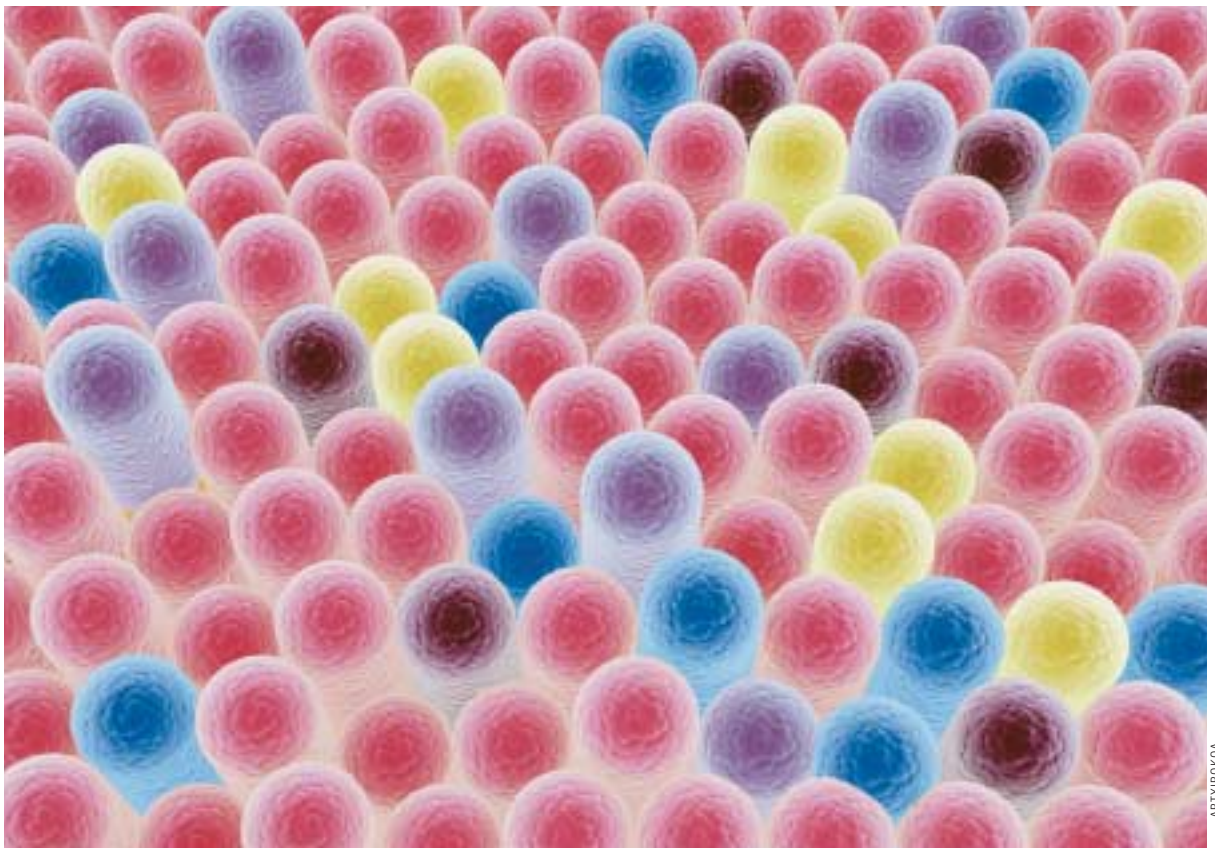


# Minbiziaren aurka, metastasiari aurre eginez

**Badiola Etxaburu, Iker**

Biologian doktorea



ARTXIBOKOA

**Minbizia herrialde garatuetako gaixotasun hedatuenetariko bat da, bihotzeko eta burmuineko gaitzekin batera. Gure bizi-itxaropena luzatzen ari den heinean, minbizia eta buruko gaitzak gero eta gehiago agertzen ari dira. Denboraren poderioz, gure gorputzeko zelulak zahartzen joaten dira, eta, halako batean, erreplikatzeko orduan, akatsen batengatik edo zahartu direlako, gaixotasunak agertzen dira. Minbizia norberaren zelulak gaiztotzea baino ez da. Gure gorputza osatzen duten bilioika zelulen artetik batek kontrolei muzin egin eta etengabeko hazkuntzarako bidea hartzen du. Kontrolrik gabeko hazkuntza horren ondorioz, tumore primarioa sortzen da. Oro har, tumore primarioa garaiz aurkituz gero, ez da arriskurik egoten kirurgia bidez kentzeko. Arazoa metastasia da.**

METASTASI HITZAK JATORRI GREKOA DU; *meta-k beste leku bat* esan nahi du eta *stasis-ek gelditu*. Azken batean, tumore primario bat gorputzeko beste atal batzuetan zabaltzea baino ez da metastasia.

Sarri esaten dugu minbizia gorputzean zabaltzen denean ez dagola zereginik; eta zergatik esaten dugu hori? Hasiera batean, zelula bat gaiztotu egiten da, eta kontrolrik gabe hazten da; horren ondorioz, tumore primario bat sortzen da. Une batean, tumorea osatzen duten zelulak hainbeste hazten dira, ezen euren jatorrizko organoa utzi eta

Tumorea sortzen duten zelulek hazkuntza-tasa oso handia dute. Argazki honetan ikusten diren zelulak mitosian daude.



I. BADIOLA

zirkulaziora pasatzeko gai izaten baitira. Horrelaxe, odolera pasatu, eta gorputzeko edozein ataletara heltzeko aukera dute.

Eta zergatik dira hain hilgarriak metastasia sortzen duten zelulak? Diotenez, tumore primario batetik zirkulaziora pasatzen diren zelulen % 1 bakarrik da gai metastasia sortzeko. Azken batean, presio selektibo oso handia jasaten dute zelula horiek, eta kondizio okerrenetan bizitzeko ahalmena duenak bakarrik egin dezake aurrera.

Hasteko, bere jatorrizko organotik aldentu eta odolaren bidez mugitzeko gai den zelula oso gogorra da. Giza-kiaren odola abiadura handian doa, eta odol horren kondizio fisiko-kimikoak ez dira batere egokiak kanpoko zelulentzat. Eta hori hasiera besterik ez da. Lehenengo *shock* hori gainditzeko gai izan baldin bada, hurrengo pausoa gorputzeko atalen batean gelditzea izango da, eta, odola zer abiaduratan doan kontuan izanik, ez da lan erraza. Azkenik, gorputzeko atal batean gelditu, zirkulaziotik irten eta beste organo batera pasatzen denean, zailtasunak izango ditu ezarri den leku horretan hazteko, ez baita bere jatorrizko organoa, eta berarentzat toki arrotza baita.

Garbi dago oztopo horiek guztiak gainditzea lortzen duen zelula batek izugarrizko gaitasuna duela edozein arazori aurre egiteko. Eta, lortzen denean, hazi egiten da, eta, hazkuntza

*“tumore primario bat gorputzeko beste atal batzuetan zabaltzea baino ez da metastasia”*

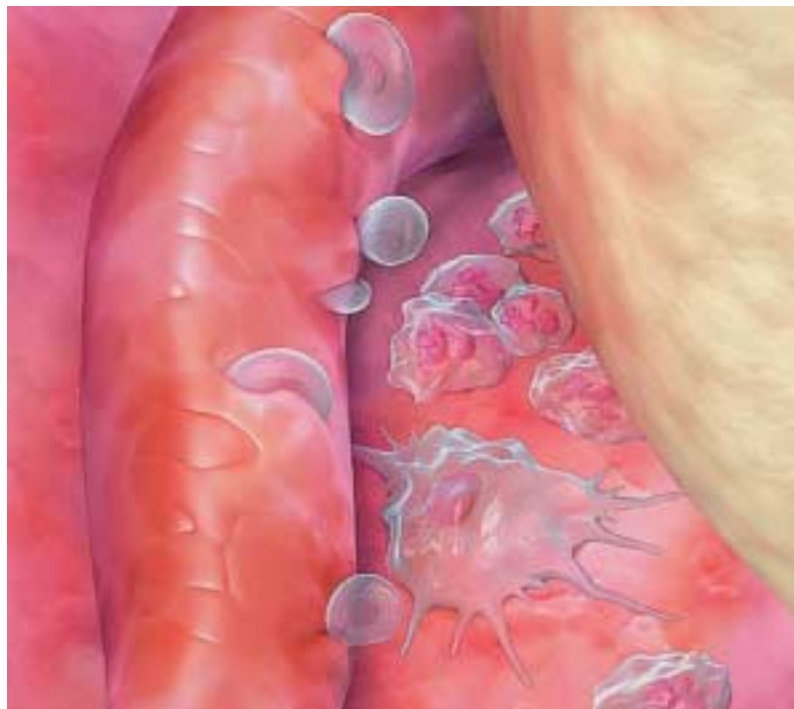
horretan, inguruko ehunak apurtzen joaten da, eta organoek beren funtzioak galtzen dituzte. Horrela, hasiera batean hazteko kontrola gainditu duen zelula bakar hori gorputzeko beste edozein organo suntsitzera hel liteke.

## Hazia eta lurra

Metastasia, horrela azalduta, zelula batek, gaitotu ondoren, odolaren birtartez gorputzeko beste edozein organotara zabaltzeko duen gaitasuna da. Baina prozesu horretan parte-hartzaile gehiago daude. 1889. urtean, Stephan Paget mediku britainiarrek *“Seed and soil”* izeneko teoria idatzi zuen. Pageten aburuz, zelula bakoitzak organo jakin batean eragiten du metastasia, hau da, hazi bakoitzak (*seed*) lur jakin bat (*soil*) du gogoko.

Eta hori argi eta garbi dago; zenbakieki begiratzen badiegu, ikusiko dugu koloneko minbizia gibelera hedatzen dela gehienbat, biriketako burmuinera, eta abar luze bat. Jakina da hurbiltasuna ere faktore garrantzitsua dela; baina gaur egun frogatuta dago organo bakoitzean tumore-zelula jakin bat agertzen denean bi horien artean sortzen den ‘elkarrizketa’ funtsezkoa dela metastasia arrakastatsua izateko.

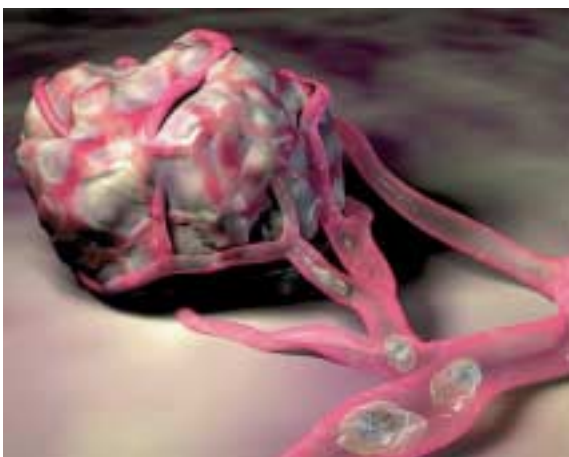
Adibide ezagun bat azaleko minbizia-  
ren kasua da. Jakina da azaleko minbizian sortzen diren zelulek gibe-  
leko metastasia sortzen dutela sarri, eta tumore-zelula horien eta gibe-  
leko



I. BADIOLA

Tumore-zelulek gorputzeko leku jakin batean gelditzea lortzen dute, horien eta odol-hodietako zelulen arteko molekularak elkarri itsastan direnean. Ondoren, zelula horiek estrabasatu eta organora pasatzen dira.

Tumore bat odol-hodi berriz inguratuta. Odol-hodi berri horien bitartez, oxigeno eta jaki gehiago izango ditu tumoreak.



I. BADIOLA

sinusoideetako zelula endotelialen arteko harremana berezia dela. Azaleko tumore-zelulek molekula berezi batzuk dituzte, eta gibelesko zelula endotelialek beste batzuk; eta bi molekula-mota horiek elkartzeko joera handia dute. Hori dela eta, azalean sortu eta odolean barrena doan zelula batek gibelesko sinusoidean gelditzeko aukera izango du, han itsasteko duen gaitasunagatik. Dena dela, tumore-zelulak ezarri den organoko zelulekin duen 'elkarrizketarako' gaitasuna ez da itsaste hutsera mugatzen; hori hasiera baino ez da.

Behin hasierako kontaktu bat izan ondoren, tumore-zelula aginduak bidaltzen hasten da. Tumore-zelula gelditu eta ezarri den organoko zelulek tumore-zelulak bidaltzen dizkien substantziak hartzen dituzte, eta, kasu askotan, organo hartzailearen zelulek jasotzen dituzten seinaleek horien portaera aldarazten dute. Kasu askotan, hantura-prozesu bat gertatzen da, eta, inguru horretan, zitosina, kimiozina,  $H_2O_2$  eta beste substantzia batzuk agertzen dira. Orduan, 'giro' berezi bat sortzen da organo hartzailean. Giro horri mikroingurune tumoral deitzen zaio.

### Mikroingurune tumoral

Azkenean, tumoreak beste organo batean ezartzea lortzen duenean, organo hartzaileko zelulei bidalitako seinaleen bitartez lortzen duen ingurunea bere biziraupenerako ongaria baino ez da izango. Esaterako, oso ezaguna da tumore-zelula askok VEGF faktorea (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

sortzeko duten ahalmena. Substantzia horrek zainak osatzen dituzten zelulen hazkuntza eragiten du; horrela, denborarekin, oxigenorik gabeko hasierako fase baten ondoren, tumore-zelulak zainak sortzen ditu bere inguruan angiogenesi izeneko prozesuaren bitartez, eta, aurrerantzean, oxigenoa eta elikagaiak jasoko ditu odolaren bidez.

“Seed and soil  
teoriaren arabera,  
zelula bakoitzak  
organo jakin  
batean eragiten du  
metastasia”

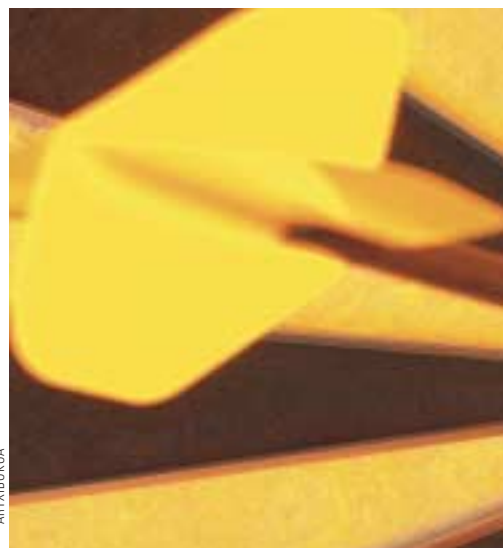
Edonola ere, mikroingurune tumoralaz hitz egiten denean, hantura-prozesua aipatzen da gehienbat. Prozesu horretan, edozein hantura-prozesutan gertatzen diren pausoak gertatzen dira, eta tumore-zelularen inguruan zabalitzen diren substantziak hanturan sortzen direnen oso antzekoak dira. Hain zuzen ere, substantzia horiek onuragarriak dira tumore-zelulentzat, eta, haiei esker, tumore-zelulen hazkuntza areagotu egiten da, eta baita zain berrien sorkuntza ere. Azken batean, tumore-zelulak organo hartzaileko zelulekin hasi duen 'elkarrizketa' horretan, horiei iruzur egitea lortzen du, eta, hala, hantura-ingurune bat sortu eta tumorearen aurrerakuntza errazten da.

### Metastasiari aurre egiteko

Mikroingurunearen teoriaren inguruan gauza asko ikas genezake metastasiaren aurkako borrokan. Adibidez, tumore-zelulek bizirik irauteko duten estrategiaz. Izan ere, nahiz eta hasiera batean oxigenorik gabeko ingurune batean bizi —beste organo batean ezarri eta horren ehunak deuseztatu ondoren—, luzera begira zainak sortzen dituzte hazkuntza errazteko, eta hori bizirik irauteko tumoreak erabiltzen duen estrategia bat da. Horrenbestez, estrategia hori moztuta, tumoreari hazteko ahalmena zaildu geniezaioke.

Eta zer botika erabil genezake? Bada, zain berrien sorkuntza eragozten duen molekula bat; adibidez, VEGF faktorea blokeatuko duen molekula bat. Zainak sortzen dituzten zelulek VEGFa ezagutzen duten hartzaile bereziak dituzte euren mintzean, eta VEGFa batzen zaionean, zelulak hazteko seinaleak bidaltzen ditu bere barnera. Molekula bat sortzen badugu VEGFaren antzera hartzaileari batzen zaiona, baina seinalerik sortzen ez duena, VEGFak lehialerik sortzen ez duena, VEGFak lehialerik sortzeko gaitasuna murriztea lortuko dugu. Ondorioz, tumoreak ezingo du hain erraz hazi.

Baina gauzak ez dira hain errazak. Zer gertatuko litzateke hilekoa izan duen emakume bati molekula hori emango bagenio? Arazoak izango litzuzke, hile-



ARTXIBOKOA



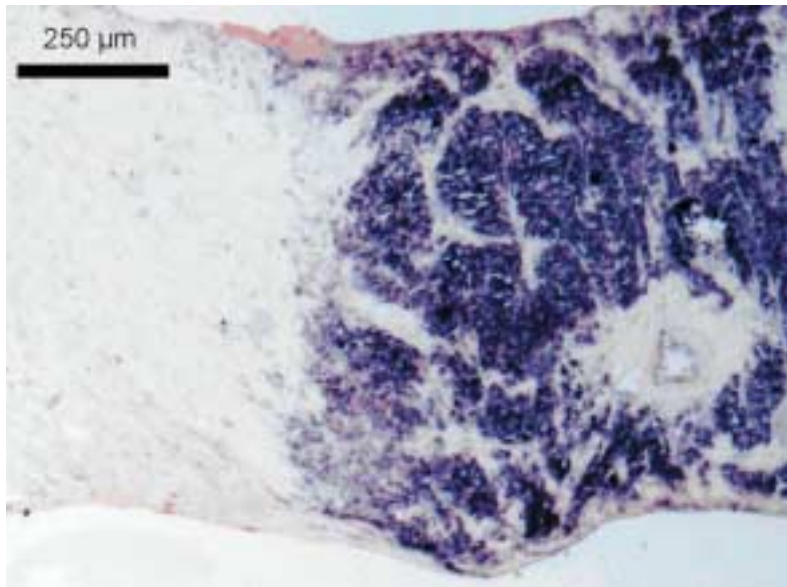
koa izan ondoren beharrezkoa baitu zain berriak sortzea. Eta bihotzeko arazoak dituen pertsona bati botika horren bidez zainak sortzeko gaitasuna gutxituko bagenio, ez al genuke haren bizia arriskuan jarriko?

Metastasiari aurre egiteko beste estrategia bat hantura-ingurunea gutxitzea da. Eta nola lor genezake hori? Antiinflamatorio bitartez. Azido azetil saliziliko antiinflamatorio bat baino ez da.

## Minbiziaren aurkako botikak

Munduan zehar milaka eta milaka ikertzailek dihardute minbiziaren aurkako botiken bila. Baina lortuko al da egunen batean minbiziaren aurkako tratamendua? Zenbat denbora pasatuko da hori lortu arte? Ishaia Fidler ikertzaile estatubatuarrek esaten duen moduan, "egunen batean, minbizia gaixotasun kroniko bihurtzea lortuko dugu, baina kontuan izan behar dugu minbizi hitza erabiltzen dugunean 200 gaixotasunez baino gehiagoz ari garela". Eta hala da; minbizi-mota asko daude, gorputzeko edozein zelulak dauka gaiztotzeko arriskua, eta gaiztotzen den zelula bakoitzak bere baliabideak ditu.

Esate baterako, gaiztotzen direnean, hepatozito batek eta azaleko melanozito batek ez dute bizirik irauteko estrategia bera, eta sortzen dituzten



Minbiziak jotako giza muskulu-ehuna. Tumore-zelulak tindatuta ageri dira.

*“minbizi-mota asko daude, eta gaiztotzen den zelula bakoitzak bere baliabideak ditu”*

substantzia kimikoak ez dira berdinak; horregatik, zelula horiek suntsitu nahi baditugu, diseinatu behar ditugun botikak ere ez dira berdinak izango. Minbizi bakoitza botika jakin batekin tratatu beharko da; ez dago erantzun orokor bat hain espezializatua den gaixotasun baten aurka.

Metastasiarekin ere gauza bera gertatzen da. Metastasia sortu duten zelulek zailtasun askori egin diote aurre. Zailtasun guztiak gainditu ondoren haztea lortu duenak presio selektibo handia jasan du, eta bizitzeko gaitasun handia du. Hori dela eta, zelula horiek estrategia asko dituzte edozein zailtasunaren aurrean bizitzeko. Botika bat sortzen badugu zelula jakin baten hazkuntza gelditzeko hartzaille jakin bat blokeatuz, tumore-zelula horrek beste hartzaille baten bitartez lortuko du hazkuntza hori berraktibatzea, eta lehengo moduan haztea lortuko du; horregatik, dituen estrategia guztiak mozten joan beharko dugu.

Garatu beharreko tratamendua, beraz, minbizi-mota bakoitzarentzat espezifikoak ez ezik, askotarikoa ere izango da. Azken batean, botiken koktel bat izango da, eta koktel horretan, botika bakoitzak tumore-zelulak duen estrategia jakin bat moztuko du. Egunen batean botiken bitartez minbiziarekin amaitzea edo kroniko bihurtzea lortzen badugu, botiken koktela izango da giltza, beste gaixotasun batzuetan egiten den moduan; baina beti kontuan izanda minbizi bakoitzak jatorri jakin bat duela, eta gaitasun eta baliabide desberdinak erabiltzen dituela, eta tratamenduek espezifikoak izan behar dutela, eta ez orokorrak. ◻

Garatu beharreko tratamendua minbizi-mota bakoitzarentzat espezifikoak da eta, era berean, askotarikoa. Botiken koktel bat izango da, eta, koktel horretan, botika bakoitzak tumore-zelulak duen estrategia jakin bati egingo dio aurre.

MEDIKUNTZAKO MAX-PLANCK INSTITUTUA

**BIBLIOGRAFIA**  
Kuo, T.H., Kubota, T. & Watanabe, M. "Liver colonization competent governs colon cancer metastasis" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995 Dec 19;92 (26).

Fiedler, I.J. "The organ microenvironment and cancer metastasis" *Differentiation* 2002 Dec. 70 (9-10).

Fiedler, I.J. & Yano, S. "The seed and soil hypothesis: Vascularization and brain metastasis" *Lancet Oncology* 2002 Jan.

Paget, S. "The distribution of secondary growths in cancer of the breast" *The Lancet* 1889. 571-573.

