



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

VI. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2025eko maiatzaren 28, 29 eta 30a
Bilbo, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 4.0

OSASUN ZIENTZIAK

**3xTg-AD saguek dimorfismo
sexuala erakusten dute portaeran**

*Uxue Balantzategi,
Adhara Gaminde-Blasco,
Maialen Martinez-Preciado,
Neus Alcañiz,
Nuria Galbis-Gramage,
Laura Bayón-Cordero,
Edgar Soria-Gómez
eta Elena Alberdi*

249-256 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.vi.04.30>

ANTOLATZAILEA



BABESLEAK



LAGUNTZAILEAK



3xTg-AD saguek dimorfismo sexuala erakusten dute portaeran

Uxue Balantzategi^{1,2}, Adhara Gaminde-Blasco^{1,2}, Maialen Martinez-Preciado^{1,2},
Neus Alcañiz^{1,2}, Nuria Galbis-Gramage^{1,2}, Laura Bayón-Cordero^{1,2},
Edgar Soria-Gómez^{1,2,3}, Elena Alberdi^{1,2}

¹Neurozientziak Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU, Leioa, Bizkaia);

²Achucarro Basque Center for Neuroscience (UPV/EHUko Zientzia Parkea, Leioa, Bizkaia);

³Ikerbasque, Basque Foundation for Science

u.balantzategi@gmail.com

Laburpena

3xTg-AD saguak Alzheimerren gaixotasuna (AG) ikertzeko animalia-eredu baliagarriak dira, adinarekin lotutako narriadura kognitiboa eta portaera-aldaketak jasaten baitituzte. Sexua faktore garrantzitsua da AGean, emakumeek gaixotasuna garatzeko arrisku handiagoa eta narriadura azkarrago izaten dutelako. Ikerketa honetan, 12 hilabeteko WT eta 3xTg-AD saguetan antsietatea, memoria espaziala eta memoria emozionala aztertu dira, sexuen arteko desberdintasunetan arreta jarrita. 3xTg-AD saguek portaera-aldaketa nabarmenak erakutsi dituzte proba ezberdinetan, eta baita probaren arabera dimorfismo sexuala ere. Lan honetako emaitzek AG hobeto ulertzen lagun dezakete, eta, era berean, ikerketetan sexu-desberdintasunak kontuan hartzearen garrantzia azpimarratzen dute.

Hitz gakoak: Alzheimerren gaixotasuna, 3xTg-AD saguak, portaera-probak, dimorfismo sexuala

Abstract

3xTg-AD mice are valuable animal models for studying Alzheimer's disease (AD), as they exhibit age-related cognitive decline and behavioral alterations. Sex is a relevant factor in AD, with women presenting a higher risk of developing the condition and experiencing faster cognitive decline. In this study, we examined anxiety-like behavior and spatial and emotional memory in 12-month-old WT and 3xTg-AD mice, with a focus on sex differences. The results revealed prominent behavioral alterations in 3xTg-AD mice, alongside test-dependent sexual dimorphism. These findings contribute to a better understanding of AD and highlight the importance of considering sex differences in AD research.

Keywords: Alzheimer's disease, 3xTg-AD mice, behavioral tests, sexual dimorphism

1. Sarrera eta motibazioa

Alzheimerren gaixotasuna (AG) adinari lotutako neuroendekapenezko nahasmendu kroniko bat da, narriadura kognitiboa, oroimen-galera eta portaera-aldaketak eragiten dituena, galera neuronal progresibo eta itzulezinaren ondorioz. Dementziaren kausa ohikoena da, eta mundu osoan 30 milioi pertsona baino gehiagori eragiten die (*Alzheimer's Association Annual Report*, 2021). Gaur egun, ez dago sendabiderik, eta tratamendu gehienak aringarriak baino ez dira, gaixotasunaren patogenesia guztiz ulertzeko zailtasunak direla eta.

AGren ezaugarri histopatologiko nagusiak beta-amiloide (A β) peptidoz osatutako zelula-kanpoko plakak eta tau proteina hiperfosforilatuz osatutako neurona-barneko haril neurofibrilar dira (Deture & Dickson, 2019). Plaka eta haril neurofibrilar horien pilaketak ondo deskribatutako patroia anatomiko bat jarraitzen du, kortex entorrinala eta hipokanpoa direlarik kaltetzen hasten diren lehen garun-egiturak (Braak & Braak, 1995). Gero, garuneko aldaketa horiek sinapsien eta neuronon galera eragiten dute, eta horrek, oro har, pazienteen portaera-aldaketa eta oroimen-galera dakar (Jellinger, 2010; Soria Lopez et al., 2019).

AGren ikerketan, animalia-ereduak tresna oso baliotsuak dira gaixotasunaren patogenesiaren eta eboluzioaren mekanismo zelular eta molekularrak ulertzeko, baita tratamendu posibleen garapenerako ere. Animalia-ereduen artean, Alzheimerren gaixotasunaren eredu transgeniko hirukoitza (3xTg-AD) nabarmendu daiteke, Alzheimer familiarraren hiru giza mutazio ezagun barnebiltzen dituena: APP suediarra (APP_{KM670/671NL}), PSEN1 mutazioa (PS1_{M146V}) eta tau proteinaren geneko mutazioa (MAPT_{P301L}) (Myers & McGonigle, 2019; Oddo et al., 2003). 3xTg-AD sagua AGren eredu osoenetako bat da, amiloide plakak eta haril neurofibrilarrak garatzen dituelako. Gainera, adinarekin lotutako narriadura kognitiboa eta portaera-aldaketak agertzen ditu, AG duten pazienteen antzera (Drummond & Wisniewski, 2017; Oddo et al., 2003).

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

3xTg-AD saguen portaera-aldaketei buruzko aurreko ikerketek aldaketa kognitiboak, antsietatearekin lotutako portaera eta oroimen-defizitak deskribatu dituzte. Azterketa batzuek erakutsi dute 3xTg-AD saguek antsietate-probetan eta orientazio espazialaren testetan errendimendu okerragoa dutela sagu basatiek (WT; ingeleseko *wild-type*) baino, eta baita beldur baldintzatuaren testean memoria galera nabarmenak ere (Drummond & Wisniewski, 2017). Hala ere, lortutako emaitzak oso aldakorrek dira ikerketa batetik bestera, ikertzaile taldearen, erabilitako probaren, aztertutako adin tartearen eta animalien sexuaren arabera (Myers & McGonigle, 2019; Pairojana et al., 2021; Tian et al., 2023).

Azkenaldian, dimorfismo sexuala arreta-gune bihurtzen ari da AGren ikerketan. Izan ere, datu klinikoei erakutsi dute emakumeek AG garatzeko aukera handiagoa dutela, baita narriadura kognitibo azkarragoa izatekoa ere (Arnold et al., 2020; Fisher et al., 2018; Mielke et al., 2014). Halaber, APP/PS1 eta Tg2576 animalia-ereduetan, sagu emeek A β plaka handiagoak edo goiztiarragoak erakusten dituzte, gaixotasunaren garapen azkarrago baten erakusle (Schmid et al., 2019; Wang et al., 2003). AGean sexu-dimorfismoa ematen dela jakina den arren, oraindik urriak dira sexuaren arabera aldaketak kontuan hartzen dituzten ikerketak. Horrek, eragin larriak izan ditzake tratamenduen garapenean edo pazienteen diagnostikoan, besteak beste.

Horrenbestez, ikerketa lan honen helburu nagusia ondorengo da: WT eta 3xTg-AD saguen arteko portaera-aldaketak sakontasunez aztertzea, sexuaren arabera desberdintasunetan arreta berezia jarritz. Zehazki, antsietatean, kognizio espazialean eta memoria emozionalean dituzten aldaketak aztertuko dira. Horrela, lan honekin bilatzen dena da AGren ikerketan hain erabilia den 3xTg-AD animalia-ereduaren aurreko ikerketak osatzea eta dimorfismo sexuala kontuan hartzearen garrantzia azpimarratzea.

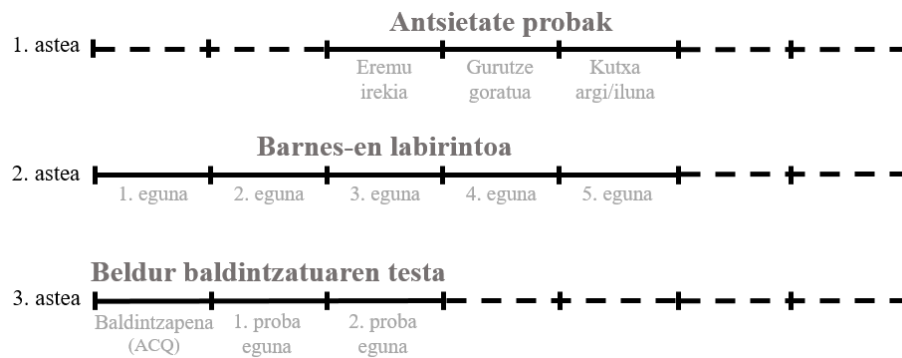
3. Ikerketaren muina

Ikerketa hau burutzeko erabilitako animaliak 12 hilabeteko 129Sv sagu basatiak (WT) eta Alzheimerren gaixotasunaren eredu transgeniko hirukoitza (3xTg-AD) izan ziren. Adin hori aukeratu zen 3xTg-AD saguetan deskribatuta dagoelako 12 hilabete inguruan hasten direla amiloide plakak eta haril neurofibrilarrak hipokanpoan agertzen (Oddo et al., 2003). Hipokanpoa AGren ondorioz gehien kaltetzen den garun-eremu bat da, eta kognizioaren nahiz memoriaren funtzioekin estuki lotuta dago (Lisman et al., 2017; Rao et al., 2022; Soria Lopez et al., 2019).

Ikerketa honen helburu nagusietako bat sexuen arteko portaera-desberdintasunak identifikatzea izanik, probetan sagu arrak eta emeak erabili ziren. Horrela, lau talde esperimental bereiz daitezke esperimentuetan: WT emeak, 3xTg-AD emeak, WT arrak eta 3xTg-AD arrak. Probaren arabera, talde bakoitzeko 6 eta 9 sagu bitartean erabili ziren.

Hiru proba edo test multzo egin ziren, hiru astetan zehar (**1. Irudia**), aztertu nahi zen portaeraren arabera: antsietate-probak, Barnes-en labirintoa eta beldur baldintzatuaren testa. Portaera-probak hasi baino astebete lehenago, saguak banaka kokatu ziren kaiola bereizietan, eta esperimentuek iraun bitartean tenperatura kontrolatuko armairu batean mantendu ziren. Bertan, nahi adina ur eta janari izan zuten eskura, eta 12h/12h-ko argitasun/iluntasun zikloa ezarri zitzaien.

- 1. Irudia. Portaera-proben denbora-lerroa.** Lehenengo astean saguen antsietatea neurtzeko probak egin ziren, 3 egunez, proba bat eguneko. Bigarren astean, Barnes-en labirintoaren proba egin zen, 5 egunez. Amaitzeko, 3. astean, beldur baldintzatuaren testa egin zen, beste 3 egunez.



3.1 Antsietate maila neurtzeko probak

Lehenik eta behin, saguen antsietate-maila neurtzeko probak egin ziren. Sagu osasuntsuek esploratzeko joera eta ikusmina izaten dute, eta, beraz, zenbat eta antsietate gutxiago izan, orduan eta denbora gehiago igaroko dute labirintoetako gune estresagarriak esploratzen (Crawley, 1999; Himanshu et al., 2020).

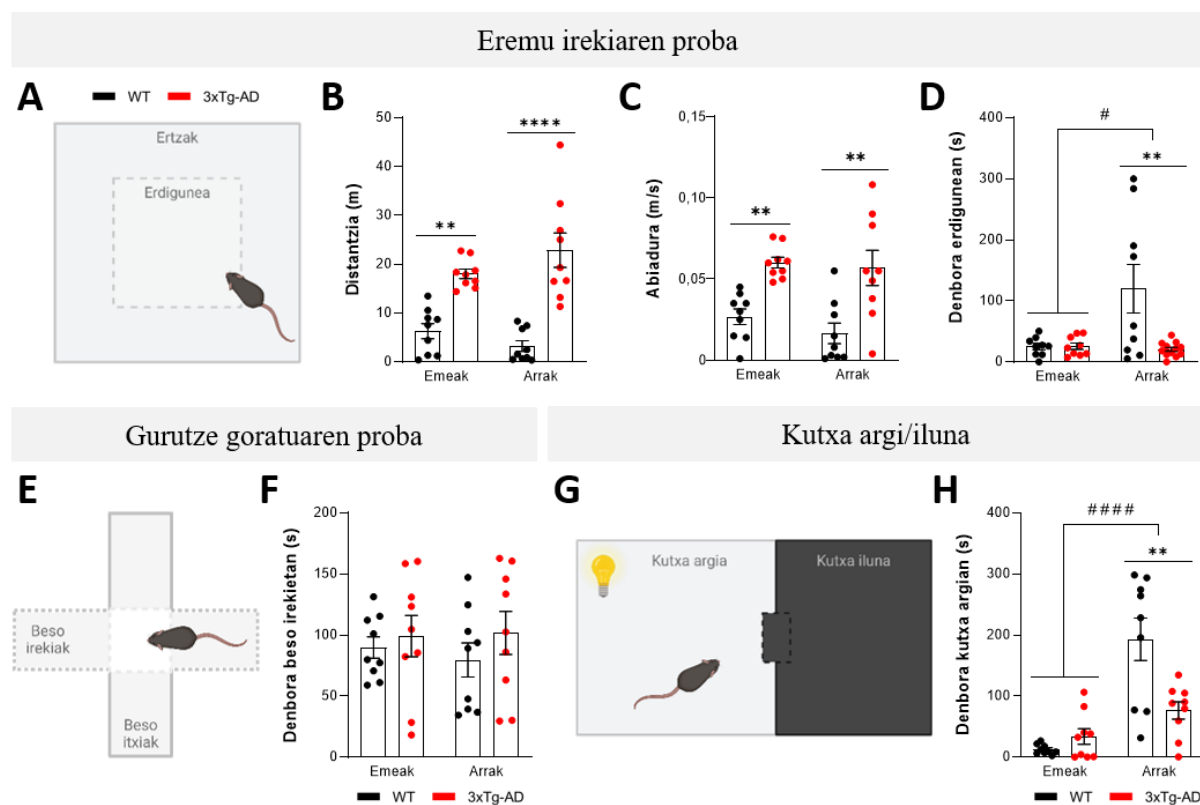
Lehenengo egunean, eremu irekiaren proba egin zen (**2A Irudia**), zeinen funtsa saguen ertzetan egoteko berezko joera den, babestuagoa sentitzen baitira bertan. Probaren hasieran, sagua kutxa zuri baten erdigunean kokatzen da, eta kutxan zehar era librean mugitzen uzten zaio 5 minutuz. Animaliak denbora horretan egindako distantzia eta bere abiadura erregistratu ziren kamera digital baten eta ANYMAZE softwarearen laguntzaz. Emaitez erakusten dute 3xTg-AD saguak, arrak nahiz emeak, WT saguak baino gehiago mugitzen direla: distantzia gehiago ibili ziren (** $p_{\text{emeak}} = 0,0018$; **** $p_{\text{arrak}} < 0,0001$) (**2B Irudia**), eta abiadura handiagoan (** $p_{\text{emeak}} = 0,009$; ** $p_{\text{arrak}} = 0,0014$) (**2C Irudia**). Emaizta horiek 3xTg-AD saguek portaera hiperaktiboagoa dutela iradokitzen dute. Bestalde, saguek kutxaren erdigunean igarotako denbora ere neurtu zen. Erdigunean denbora luzez egotea, antsietate-maila baxuagoaren adierazle da, izan ere, saguei estutasuna eragiten die erdigunean egoteak. Emaiztetan ikus daitekeenez (**2D Irudia**), emeetan aldaketarik nabaritzen ez bada ere, arrak kasuan, badirudi 3xTg-AD saguak antsietate handiagoa dutela WT arrek baino, denbora gutxiago igaro baitzuten kutxaren erdigunean (** $p_{\text{arrak}} = 0,0024$; # $p_{\text{emeak vs arrak}} = 0,0227$).

Bigarren egunean, gurutze goratuaren proba egin zen (**2E Irudia**). Kasu honetan, sagua gurutze formako plataforma edo labirinto batean jartzen da, eta era askean mugitzen uzten zaio, 5 minutuz. Gurutze formako estruktura honek bi beso itxi eta bi ireki ditu, eta, kutxa irekiaren probaren antzera, beso irekiek estutasuna eragiten diete saguei. Beraz, saguek beso irekietan igarotako denborak neurtu ziren, baina ez ziren aldaketarik nabaritu taldeen artean (**2F Irudia**). Badirudi test mota hau ez dela egokiena 3xTg-AD saguen portaera-aldaketak identifikatzeko, behintzat 12 hilabeteko saguen kasuan.

Hirugarren egunean, eta antsietate probei amaiera emateko, kutxa argi/ilunaren proba egin zen. Proba honetan erabiltzen den kutxak bi azpiatal ditu: ilunpetan dagoen bat eta saguentzat estresagarria den argipeko beste bat (**2G Irudia**). Azken proba honetan, saguak kutxa argian igarotako denbora neurtu zen, hau da, gune estresagarrian igarotako denbora. Eremu irekiaren proban gertatu zen antzera, diferentzia argia nabaritu zen bi sexuen artean: sagu emeetan taldeen arteko aldaketa esanguratsurik ez zegoen bitartean, 3xTg-AD arrek WTeK baino denbora gutxiago igaro zuten kutxa argian, antsietatearen adierazle izan daitekeena (** $p_{\text{arrak}} = 0,0013$; # # # $p_{\text{emeak vs arrak}} < 0,0001$).

Beraz, emaitza hauek bateratuta, ondoriozta daiteke 3xTg-AD saguak hiperaktiboagoak direla WTak baino, eta sagu 3xTg-AD arrek, baina ez emeek, antsietate zantzuak adierazten dituztela. Gainera, badirudi erabilitako hiru testek parametro antzekoak neurtzen dituzten arren, guztiak ez direla egokiak lan honetan aztergai diren sagu taldeen arteko portaera-aldaketak detektatzeko.

2. Irudia. Antsietate-gisako portaera neurtzeko egin ziren probak, eta lortutako emaitzak. (A) Ereku irekiaren probaren irudikapen grafikoa, eta (B) saguek ibilitako distantzia, (C) abiadura eta (D) kutxaren erdigunean igarotako denbora adierazten duten histogramak. (E) Gurutze goratuaren probaren eskema eta (F) beso irekietan igarotako denbora kuantifikazioa. (G) Kutxa argi/ilunaren errepresentazioa eta (H) saguek kutxa argian igarotako denbora. Datuek batez besteko baloreak $\pm$ batez bestekoaren errore estandarra (S.E.M.) adierazten dute, puntu bakoitza sagu bati dagokiolarik ($n = 9$ sagu talde bakoitzeko). Emaitzen analisi estatistikoa GraphPad Prism 8.2.1 softwarean egin zen, bi bideko ANOVA eta Tukey *post-hoc* testak erabilia. $**p < 0.01$, $***p < 0.0001$ (WT vs 3xTg-AD); $\#p < 0.05$, $\#\#\#\#p < 0.0001$ (emeak vs arrak).



3.2 Barnes-en labirintoa, ikaskuntza-ahalmena eta oroimen espaziala aztertzeko

Barnes-en labirintoa ingurune lehorrean egiten den portaera-proba bat da, saguen memoria eta ikaskuntza espaziala ebaluatzeko erabiltzen dena (Bach et al., 1995; Pitts, 2018); ataza kognitibo horiek hipokanpoaren menpekoak dira (Bird & Burgess, 2008). Proba honetan, aurrez deskribatutako Barnes-en labirintorako egokitutako protokolo bat erabili zen (Rueda-Orozco et al., 2008).

Horretarako, gela baten erdian 20 zulo periferiko dituen plataforma zirkular bat kokatu zen, sagu bakoitzarentzat zulo horietako batean ihes-kutxa bat ezarrita. Ihes-zuloa mantendu egin zen sagu bakoitzerako saio guztietan zehar, baina zuloa ezberdina izan zen sagu bakoitzarentzat. Argi distiratsua eta espazio irekiak saguentzat desatseginak direnez, berezko motibazioa izaten dute ihes-zuloa aurkitu eta gordetzeko. Gainera, gelako paretetan kolore ezberdinetako ikurrak jarri ziren, saguentzat ikusmen-pista gisa baliagarriak izateko. Horrela, saguek ihes-kutxaren kokalekua ikasi eta gogoratu behar dute saioetan zehar (egunean 4 minutuko 4 saio, 5 egunez), helburua ihes-kutxara ahalik eta azkarren iristea izanik.

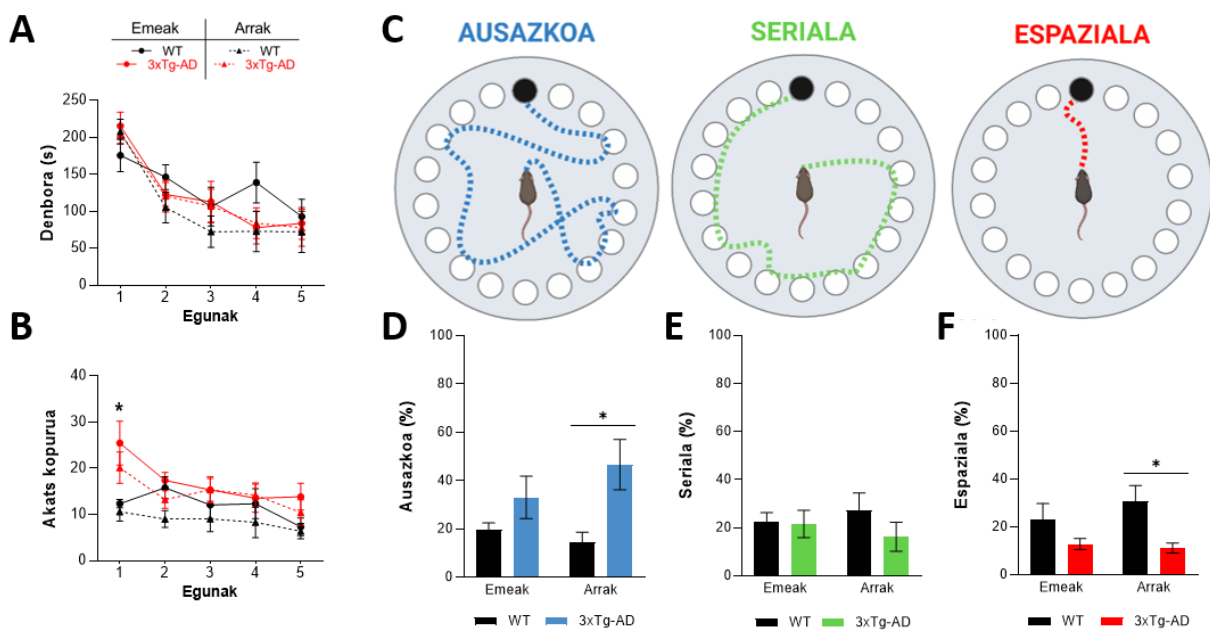
Sagu bakoitzak kutxa aurkitzeko behar izan zuen denbora eta bidean egindako akatsak zenbatu ziren. Denborari dagokionez, ez ziren talde arteko aldaketa esanguratsurik aurkitu: talde guztiek ihes-kutxa aurkitzeko ikaskuntza nahiko egokia erakutsi zuten (**3A Irudia**). Hala ere, 3xTg-AD saguek, bai emeek nahiz arrek, akats gehiago egin zituzten ihes-kutxara iristeko WT saguekin alderatuta, bereziki 1. saioan ($*p_{\text{emeak}} = 0,036$; $*p_{\text{arrak}} = 0,0112$) (**3B Irudia**).

Parametro horiez gain, saguek ihes-zuloa aurkitzeko erabilitako estrategia ere aztertu zen (**3C Irudia**): ihes-kutxa ausaz (ausazko estrategia), zuloak hurrenkeran banan-banan begiratuta (estrategia seriala; oroimen prozedimentalarekin erlazionatua), edo zuzenean (estrategia espaziala; hipokanpoarekin lotutako oroimen espaziala) aurkitu dezakete. Emaitzen arabera,

3xTg-AD arrek WT arrek baino gehiago erabiltzen dute ausazko estrategia (* $p_{\text{ararak}} = 0,0127$) (**3D Irudia**) eta gutxiago estrategia espaziala (* $p_{\text{ararak}} = 0,029$) (**3F Irudia**); estrategia seriala, berriz, antzeko ehunekoetan erabili zuten talde guztiek. Bi sexuek antzeko joera erakutsi bazuten ere, emeetan ez zen aldaketa estatistikoki esanguratsurik hauteman.

Emaizta hauek adierazten dute 3xTg-AD saguek, batez ere arrek, oroimen espaziala kaltetuta dutela, hipokanpoaren funtzionamenduan akatsen bat dagoelako seinale izan litekeena. Barnes-en labirintoko portaera-proban ez zen sexu-desberdintasun nabarmenik hauteman, baina badirudi proba egokiagoa dela arren portaera-aldaketak identifikatzeko emeen aldaketak baino; behintzat, 12 hilabeteko animalia-eredu honen kasuan.

3. Irudia. Barnes-en labirintoaren portaera-probaren emaitzak. (A) Ihes-kutxa aurkitzeko denbora eta (B) zulo egokia aurkitu aurretik egindako akats kopurua. (C) Zuloa aurkitzeko jarraitu daitezkeen estrategien irudikapen eskematikoak eta (D, E, F) estrategia horietako bakoitza erabilitako aldien ehunekoa. Datuek batez besteko baloreak $\pm$ S.E.M. adierazten dute ($n = 9$ sagu talde bakoitzeko). Emaizten analisi estatistikoa bi bideko ANOVA eta Sidak edo Tukey *post-hoc* testak erabilita egin zen. * $p < 0.05$ (WT vs 3xTg-AD)



3.3 Ikaskuntza eta memoria emozionala, beldur baldintzatuaren testaren bidez

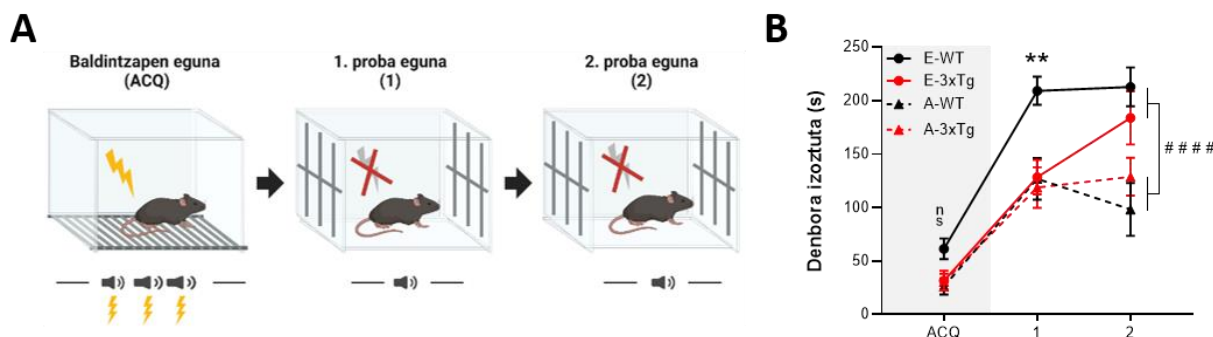
3xTg-AD saguek antsietate probetan hiperaktibitatea eta antsietatearekin lotutako portaerak erakutsi zituztenez, eta Barnes-en labirintoaren portaera-proban mugikortasuna aldagai garrantzitsua denez, hirugarren astean beldur baldintzatuaren testa egin zen saguekin, mugikortasuna alde batera uzteko. Portaera-proba hau animaliek estimulu neutro bat (adibidez, soinu bat) estimulu desatsegin batekin (adibidez, deskarga elektriko leun batekin) lotzen ikasteko gaitasunean oinarritzen da (Maren, 2001; Rustay et al., 2008), eta ikaskuntza eta memoria emozionala aztertzeko balio du. Aldi berean, amigdala eta hipokanpoaren funtzionamenduari buruzko informazioa ere ematen du, horiek baitira beldurrarekin eta oroimenarekin lotutako garun-egitura nagusiak.

Ikerketa honetan hiru eguneko protokoloa jarraitu zen (**4A Irudia**). Lehenengo egunean, baldintzapen egunean (ACQ, ingeleseko *acquisition*), saguei ingurunera eta martxan zegoen soinu zurira ohitzen utzi zitzairen minutu batez. Ondoren, hiru tonu eta deskarga elektriko bikote jaso zituzten beldurra eskuratzeko, bakoitzaren artean 20 segundoko tartearekin. Proba, minutu bateko iraupeneko soinu zuriarekin amaitu zen. Bigarren eta hirugarren egunean, (1. eta 2. proba-egunak), 5 minutuko protokoloa jarraitu zen: lehenengo minutuan, soinu zuria; jarraian, 3 minutuko tonu jarraitua (baldintzapen egunean erabilitako bera, baina deskargarik gabe); eta, azken minutuan, berriz soinu zuria. Proba-egunetan, baldintzapen egunean erabilitako testuingurua aldatu egin zen, oroimen asoziatiboa testuinguru espezifiktik bereizteko. Egun bakoitzean saguek izoztuta igaro zuten denbora zenbatu zen, beldurraren adierazle gisa.

Emaitzek dimorfismo sexual nabarmena erakutsi zuten (### $p_{\text{emeak vs arrak}} < 0,0001$) (**4B Irudia**). Aurreko probekin kontraesanean, oraingoan, arren artean ez zen aldaketa esanguratsurik detektatu sagu taldeen artean. Bestalde, emeetan aldaketa interesgarria antzeman zen: WT emeek gainerako saguek baino askoz denbora gehiago igaro zuten izoztuta 1. proba egunean, estimulu desatseginaren aurreko errektibitate handia erakutsiz (** $p_{\text{emeak}} = 0,0061$). 1. eta 2. proba egunen artean ez zen izoztutako denbora aldatu. 3xTg-AD emeen kasuan, aldiz, 1. proba egunean ez ziren WT emeak beste izoztu, baina 2. proba egunerako WTen izozte maila bera izan zuten.

Ustekabeko emaitza hauek iradokitzen dute 3xTg-AD sagu emeek zailtasunak dituztela lehenengo egunean beldur-memoria eskuratzeko edo memoria kontsolidatzeko. Izan liteke epe-laburreko memoriatik epe-luzekora gordetzeko prozesua motelduta edo kaltetuta egotea sagu hauetan. Beraz, hipokanpoaren funtzioekin lotutako akatsak dituztela dirudi.

4. Irudia. Beldur baldintzatuaren testa. (A) Proban jarraitutako protokoloaren irudikapen grafikoa eta (B) saguek probako egun bakoitzean izoztuta emandako denborak jasotzen dituen grafikoa. Datuek batez besteko baloreak $\pm$ S.E.M. adierazten dute ($n = 6$ sagu talde bakoitzeko). Emaitzen analisi estatistikoa bi bideko ANOVA eta Sidak *post-hoc* testak erabilia egin zen. ** $p < 0.01$ (WT vs 3xTg-AD); ### $p < 0.0001$ (emeak vs arrak).



4. Ondorioak

3xTg-AD saguen portaera-aldaketak oso aztertuak izan dira AGren ikerketan; hala ere, kontraesanak daude. Ikerketa honetan, 3xTg-AD saguek portaera hiperaktiboa erakutsi dute, eta arrek, gainera, antsietatearekin lotutako jarrerak azaldu dituzte. Bestalde, Barnes-en labirintoan helmugara iristeko behar duten denboran aldaketarik nabaritu ez bada ere, oso argi ikusten da 3xTg-AD saguek akats gehiago egiten dituztela helmugara iritsi aurretik, bereziki probaren lehenengo egunetan. Erabilitako estrategiari dagokionez, bi sexuek joera antzekoa jarraitzen badute ere, arren nabari dira aldaketa esanguratsuenak: 3xTg-AD saguek estrategia espazial gutxiago eta ausazko gehiago erabiltzen dute. Emaitza hauek 3xTg-AD saguen narriadura kognitiboaren erakusle dira. Estrategia espaziala hipokanpoaren funtzioarekin lotzen denez, estrategia horren erabileraren murrizketak memoria eta ikaskuntzarekin zuzenean lotuta dagoen garuneko atal horretan kaltea dagoela adieraz lezake. Amaitzeko, beldur baldintzatuaren testean, 3xTg-AD sagu emeek memoria emozionalarekin lotutako atzerapen edo kalte bat erakutsi dute; hau ere hipokanpoaren funtzioarekin lotuta dago.

Ikerketa kliniko gehienek emakumeek AGren aurrean arrisku handiagoa dutela diotela jakinda, neurri batean ustekabeko emaitza izan da proba gehienetan arretan portaera-aldaketa esanguratsukoak lortu izana. Hala ere, horren atzean arrazoi desberdinak egon litezke. Esaterako, antsietate-probei dagokienez, izan liteke WT emeak zahartzaroko aldaketak WT arrak baino lehenago jasaten hastea. Izan ere, badirudi eme WTek oso denbora gutxi igarotzen dutela estresagarriago gisa deskribatutako guneetan, WT arrekin alderatuta. Beraz, agian, sagu gazteagoetan emaitza desberdinak lortuko lirateke. Bestalde, baliteke ere emeek kognizioaren alderdi batzuk kaltetuago izatea (ikaskuntza eta memoria emozionala) eta arrek beste batzuk (memoria espaziala). Dena dela, 12 hilabeteko 3xTg-AD saguek narriadura kognitiboa adierazten dutela argi geratu da.

Ikerketa honetan jasotako emaitzek frogatu dute 3xTg-AD sagu ereduak probaren arabera dimorfismo sexuala erakusten duela bere portaeran. Horrela, emaitza hauek nabarmendu dute ikerketa bat diseinatzeke orduan erabiliko diren animalien sexua eta test motak arretaz aukeratu behar direla, portaera-aldaketa esanguratsuak identifikatu nahi badira. Horregatik guztiagatik, lan honek oinarritzko ikerketa zientifikoetan nahiz ikerketa klinikoetan sexua kontuan hartzearen garrantzia azpimarratzen du.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Ikerketa hau 3xTg-AD saguaren portaera-aldaketak WT saguen balioetara berrezartzeko tratamenduak bilatzeko lehen urratsa da. Izan ere, sagu-ereduaren portaera-aldaketak behar bezala identifikatzea eta deskribatzea ezinbestekoa da, gero itu molekularrak ikertu edo tratamendu posibleak probatzeko. Gainera, horrelako ikerketek gaixotasunaren funtzionamendua eta garapena hobeto ulertzeko aukera ere ematen dute. 3xTg-AD saguek erakutsi dituzten hipokanpoarekin lotutako funtzioetako akatsak direla eta, garun-egitura horretan ematen diren aldaketak ikertuko dira.

Era berean, etorkizuneko ikerketetan, 3xTg-AD saguen sexu-dimorfismoaren atzean egon litezkeen arrazoi molekularrak eta fisiologikoak aztertu litezke, gaian sakontzeko ez ezik, sexu bakoitzari egokitutako tratamendu pertsonalizatuagoak bilatu eta garatzeko ere. Horrela, AGren sagu-ereduetan identifikatutako dimorfismo horren ulermena sakondu, eta, azken finean, gaixotasunaren tratamenduak hobetzeko bidea irekiko litzateke.

6. Erreferentziak

- Alzheimer's Association Annual Report*. (2021). <https://www.alz.org/getmedia/40e6a5a8-f9a2-4195-ac81-f46f236c1b60/annual-report-2021.pdf>
- Arnold, M., Nho, K., Kueider-Paisley, A., Massaro, T., Huynh, K., Brauner, B., MahmoudianDehkordi, S., Louie, G., Moseley, M. A., Thompson, J. W., John-Williams, L. S., Tenenbaum, J. D., Blach, C., Chang, R., Brinton, R. D., Baillie, R., Han, X., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., ... Kastenmüller, G. (2020). Sex and APOE ε4 genotype modify the Alzheimer's disease serum metabolome. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14959-w>
- Bach, M. E., Hawkins, R. D., Osman, M., Kandel, E. R., & Mayford, M. (1995). Impairment of spatial but not contextual memory in CaMKII mutant mice with a selective loss of hippocampal ltp in the range of the θ frequency. *Cell*, 81(6), 905–915. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90010-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90010-1)
- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: Insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(3), 182–194. <https://doi.org/10.1038/nrn2335>
- Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16(3), 271–278. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00021-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00021-6)
- Crawley, J. N. (1999). Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: Experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests. *Brain Research*, 835(1), 18–26. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)01258-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)01258-X)
- Deture, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- Drummond, E., & Wisniewski, T. (2017). Alzheimer's disease: experimental models and reality. *Acta Neuropathologica*, 133(2), 155–175. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1662-x>
- Fisher, D. W., Bennett, D. A., & Dong, H. (2018). Sexual dimorphism in predisposition to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 70, 308–324. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.04.004>
- Himanshu, Dharmila, Sarkar, D., & Nutan. (2020). A review of behavioral tests to evaluate different types of anxiety and anti-anxiety effects. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 18(3), 341–351. <https://doi.org/10.9758/CPN.2020.18.3.341>
- Jellinger, K. A. (2010). Basic mechanisms of neurodegeneration: A critical update. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(3), 457–487. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01010.x>
- Lisman, J., Buzsáki, G., Eichenbaum, H., Nadel, L., Rangananth, C., & Redish, A. D. (2017). Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nature Neuroscience*, 20(11), 1434. <https://doi.org/10.1038/NN.4661>
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 897–931. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.897>
- Mielke, M. M., Vemuri, P., & Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: Assessing sex and gender differences. *Clinical Epidemiology*, 6(1), 37–48. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37929>

- Myers, A., & McGonigle, P. (2019). Overview of Transgenic Mouse Models for Alzheimer's Disease. *Current Protocols in Neuroscience*, 89(1). <https://doi.org/10.1002/cpns.81>
- Oddo, S., Caccamo, A., Shepherd, J. D., Murphy, M. P., Golde, T. E., Kaye, R., Metherate, R., Mattson, M. P., Akbari, Y., & LaFerla, F. M. (2003). Triple-transgenic model of Alzheimer's Disease with plaques and tangles: Intracellular A β and synaptic dysfunction. *Neuron*, 39(3), 409–421. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00434-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00434-3)
- Pairojana, T., Phasuk, S., Suresh, P., Huang, S. P., Pakaprot, N., Chompoopong, S., Hsieh, T. C., & Liu, I. Y. (2021). Age and gender differences for the behavioral phenotypes of 3xTg alzheimer's disease mice. *Brain Research*, 1762. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147437>
- Pitts, M. (2018). Barnes Maze Procedure for Spatial Learning and Memory in Mice. *BIO-PROTOCOL*, 8(5), e2744. <https://doi.org/10.21769/bioprotoc.2744>
- Rao, Y. L., Ganaraja, B., Murlimanju, B. V., Joy, T., Krishnamurthy, A., & Agrawal, A. (2022). Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech*, 12(2), 55. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03123-4>
- Rueda-Orozco, P. E., Soria-Gomez, E., Montes-Rodriguez, C. J., Martínez-Vargas, M., Galicia, O., Navarro, L., & Prospero-García, O. (2008). A potential function of endocannabinoids in the selection of a navigation strategy by rats. *Psychopharmacology*, 198(4), 565–576. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0911-z>
- Rustay, N., Browman, K., & Curzon, P. (2008). *Cued and Contextual Fear Conditioning for Rodents* (pp. 19–37). CRC Press/Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1201/noe1420052343.ch2>
- Schmid, S., Rammes, G., Blobner, M., Kellermann, K., Bratke, S., Fendl, D., Kaichuan, Z., Schneider, G., & Jungwirth, B. (2019). Cognitive decline in Tg2576 mice shows sex-specific differences and correlates with cerebral amyloid-beta. *Behavioural Brain Research*, 359, 408–417. <https://doi.org/10.1016/j.BBR.2018.11.022>
- Soria Lopez, J. A., González, H. M., & Léger, G. C. (2019). Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 167, 231–255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>
- Tian, S., Ye, T., & Cheng, X. (2023). The behavioral, pathological and therapeutic features of the triple transgenic Alzheimer's disease (3 × Tg-AD) mouse model strain. *Experimental Neurology*, 368, 114505. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114505>
- Wang, J., Tanila, H., Puoliväli, J., Kadish, I., & Van Groen, T. (2003). Gender differences in the amount and deposition of amyloid β in APPswe and PS1 double transgenic mice. *Neurobiology of Disease*, 14(3), 318–327. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.08.009>

7. Eskerrak eta oharrak

Ikerketa hau UB-ren doktorego tesian zehar eraman zen aurrera, ondorengo finantziazioari esker: Eusko Jaurlaritza (PIBA_2020_1_001; IT1203-19; IT1551-22), Zientzia, Berrikuntza eta Unibertsitate Ministerioa (PID2019-108465RB-I00; PID2022-140236OB-I00) eta BIOEF (Eitb Maratoia Proyecto BIO22/ALZ/014). Gainera, UB eta MMP Eusko Jaurlaritzako Doktoratu Aurreko Programako laguntzaren onuradunak ziren (PRE_2019_1_0317 eta PRE_2022_1_0187); AGB eta NGG Ministerioko Unibertsitateko Irakasleen Prestakuntzarako laguntzaren onuradunak (FPU17/04891 eta FPU20/04836) eta NA Ministerioak emandako Ikertzaileak Prestatzeko laguntzaren onuraduna.