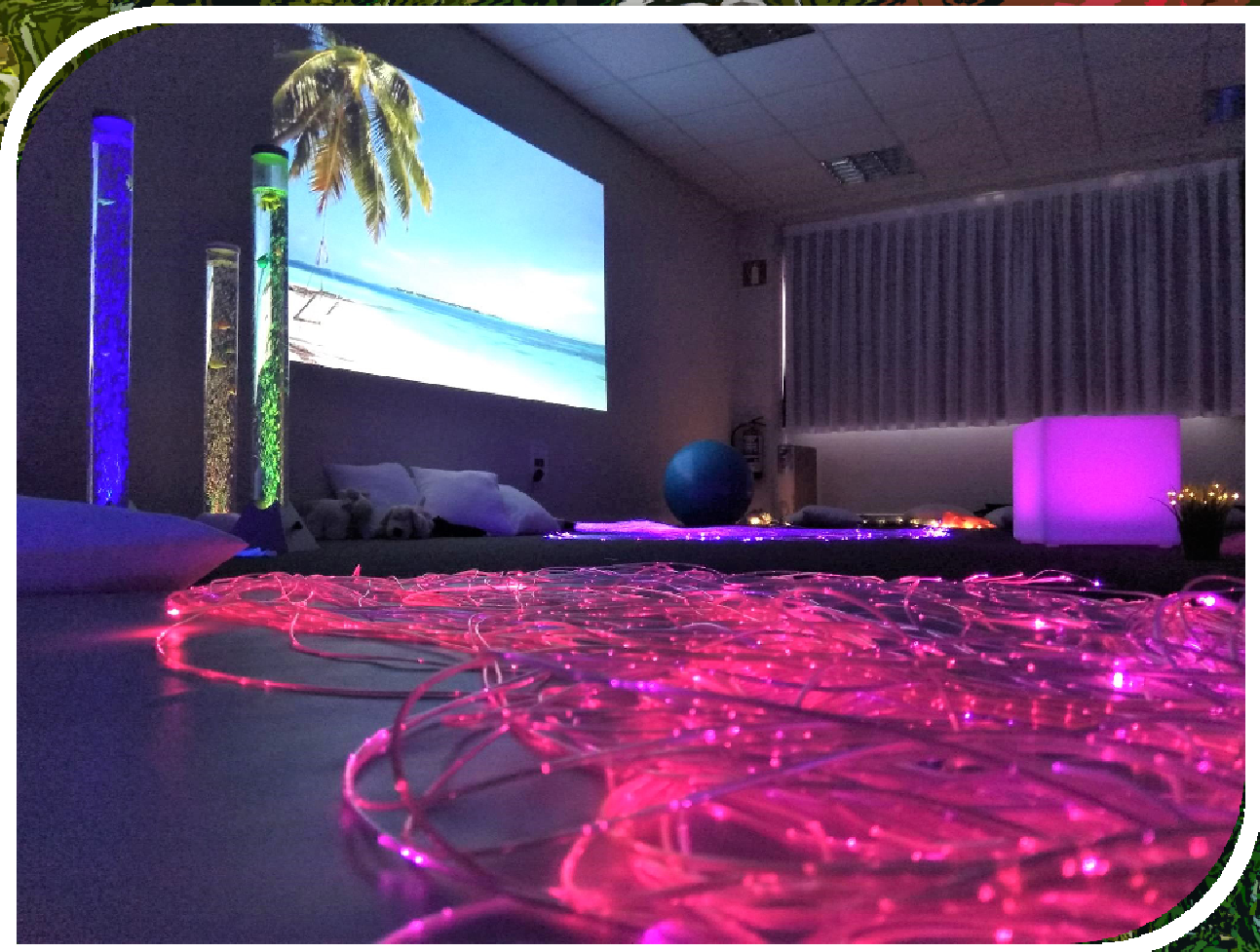


Osagaiz

Osasun-zientzien aldizkaria



3. bolumena
1. zenbakia
2019ko ekaina
ISSN 2530-9412
LG: BI-2101-2017



Aurkibidea

Editoriala

Jose Ramon Furundarena	5
------------------------------	---

Jatorrizko artikulua

Haurdunaldiko kutsadura atmosferikoaren eta jaioberriaren tiroxina-mailaren arteko erlazioa, INMA-Gipuzkoa

Arantxa Txintxurreta Agirre, Aitana Lertxundi Manterola, Amaia Irizar Loibide,
Maria Dolores Martínez López de Dicastillo, Jesús Ibarlucea Maurulogiti 7

Iluntasunetik argirantz, genoma ez-kodetzailea kodetuz

Naroa Gimenez-Camino, Ane Amundarain, Xabier Agirre 21

Proteina Altuko Dietak eta Berauen Inpaktua Giltzurrunetan: Artikuluen Berrikusketa

Aitor Garcia-Barandiaran 33

Snoezelen: demenziaren sintomatologia arintzeko hautabide eraginkorra

Irantzu Rico-Barrio, Janire Rojas, Ianire Buceta, Nagore Puente, Maitane
Serrano eta Pedro Grandes 51

Minbizi-zelula amak eta seinalizazio-bideak

Olatz Crende eta Patricia Garcia-Gallastegi..... 61

Angelman sindromearen tratamendurako itu terapeutikoen bila: USP9X

deubikuitinasa jomugan

Nagore Elu, Juanma Ramirez, Benoit Lectez, Nerea Osinalde, Ugo Mayor 71

Dosi txikitan

Triaie egoki baten garrantzia anafilaxiaren identifikazio eta tratamenduan: kasu batzuei buruz

Esozia Arroabarren, Maria J Alvarez Puebla, Marta Anda, Jorge Alvarez,
Montserrat de Prada
..... 81

Erreferentziak euskaraz idazteko irizpideak Vancouver estiloari jarraituz

Eukene Ansuategi Zengotitabengoa
..... 87

Aurkibidea

IkerGazte, osasungoa euskalduntzeko bidelaguna IkerGazte, the Basque speaking healthcare system's companion	91
KAT	
Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa eta bi edo hiru printzipio aktibo dituzten inhalagailuen eragina Mikel Moreno, Ina Idarreta	93
Pertsona osasuntsuak txekateak ez du hilkortasuna gutxitzen Asier Mitxelena Bengoetxea	95
Kortikoideek hilkortasuna jaisten dute sepsia duten gaixoetan Asier Mitxelena Bengoetxea	97
Farmazialarien txokoa	
Santiago belarraren elkarrekintzak medikamentuekin Ane Miren Barrutia Guenaga	101
Medikamentuen informazioa: INFAC, botika berrien eta i-botika fitxen azken hilabeteak INFAC erredakzio-batzordea	109
Antibiotikoak: guztion altxorra, guztion ardura Miren Ercilla Liceaga, Maitane Umerez Igartua, Aitziber Lizardi Mutuberria, June Alberdi Landa, Larraitx Leunda Eizmendi	115

Editoriala

Kaixo, irakurle:

OSAGAIZ aldizkaria bere hirugarren urtean sartuta dabil eta ari da bidea egiten. Aurtengo lehen zenbakia ale berezia izan zen eta OEEren urteroko Osasun Biltzarrean aurkeztutako ponentzia, komunikazio eta posterrekin sortu zen. Orain lehen zenbaki arrunta argitaratu dugu eta aurrekoen ildoari jarraituz osatu da.

Inguruneko kutsadurak gero eta kezka handiagoa sortzen du gizartean. Aldizkariaren artikulu batean kutsadura atmosferikoak tiroide guruinean duen eragina neurtzen da. Gipuzkoako INMA ikerketatik ateratako lagin batean aurkitu dutenez, 2,5 µm-ko edo gutxiagoko diametroko partikulekiko (PM_{2.5}) zein aireko nitrogeno dioxidoarekiko (NO₂) jaio aurretiko esposizioa zenbat eta handiagoa izan, orduan eta T4 hormona tiroideo totalaren maila handiagoa da jaioberriaren orpoko odolean.

Beste artikulu interesgarri batean dietan proteina asko hartzeak giltzurrunean eragin ditzakeen kalte posibleen berrikuspena egin da argitalpen medikoak aztertuz. Egileak dio bi argudio kontrajarri daudela proteinaren kontsumoaren gainean: batzuek giltzurrunak kaltetzen dituztela, besteek eragin negatiborik ez dutela. Esan daiteke jada gaixo dagoen giltzurrunean proteina-kontsumo altuak kaltearen aurreratzea sustatzen duela, eta pertsona osasuntsuetan, ordea, inolako kalterik ez duela sortzen. Animalietan eta gizakietan egin diren saiakuntzak aztertu dira eta gai honen inguruan dauden hipotesi berriak eta eman daitezkeen erantzunak bildu dira.

Dementziaren tratamendu farmakologikoan ikerketa asko egiten ari dira, baina badira lagungarriak izan daitezkeen beste terapia batzuk ere. OSAGAIZ aldizkariaren zenbaki honetan jaso dugun artikulu batean Snoezelen terapia psikosozialari buruzko azterlana jaso da. Terapia horretan ikusmena, entzumena, ukimena, dastamena, oreka, propiozepzioa eta usaimena hainbat objekturen bitartez kitzikatzen dira: argiztapen artifizialarekin, musika lasaigarriarekin, ehundura ezberdinekin edota hainbat lurrin eta elikagaien bidez. Dementzian ager daitezkeen oldarkortasuna, depresioa, antsietatea, gogogabezia, loezina eta elikadura-nahasmendua hobe daitezke Snoezelen terapiarekin. Euskal Herriko udalerrietan azken urteotan terapia honi eman zaion erabilera ere bildu da.

Azken urteetan DNAREN eta RNAREN sekuentziazio masiboei esker proteinarik kodetzen ez duten milaka RNA detektatu dira eta ikertzaileek arreta handiena luzeak diren RNA ez-kodetzaileetan jarri dute. Geneen adierazpenerako ezinbestekoak diren transkripzio- eta itzulpen-prozesuen erregulazioak duen garrantzia ere agerian jarri dute. Erregulazio-mekanismo nagusietako bat DNA, RNA eta proteinetan aurkitu diren marka biokimiko itzulgarriek osatzen dute eta horien ikerketak epigenomika, epitranskriptomika eta epiproteomika izeneko biologiaren atal berrien sorrera ekarri du. Aldizkariaren ale honetako azterketa interesgarri batean egileek RNAREN biologiaren bi esparru berri aztertu dituzte eta leuzemia akutu mieloidearekin duten harremana laburbildu dute.

Aurten Baionan egin da 3. *Ikergazte* kongresua eta bertan Euskal Herriko ikertzaile gazteek euren ikerlanak modu dibulgatzailean aurkeztu dituzte. Arlo desberdinetako gazteak elkar ezagutzeko eta ideia berriak abiarazteko foroa ere izan da. Aurtengoan, ikerketa-esparru anitzetako 104 ikerketa jaso dituzte guztira, horien artean 23 osasun-arlokoak. Alorrez alor lan batzuk saritu dira eta aukera emango zaie aldizkari ezberdinetan lan horiek argitaratzeko. Osasun-arlokoa OSAGAIZ aldizkarian argitaratzen da eta oraingoan argitaratu dugun lan sariduna UBE3A proteinaren gabeziak sortzen duen Angelman sindromeari buruzkoa da.

Dosi txikitik atalera hiru artikulu labur ekarri ditugu. Anafilaxia erreakzio alergiko larria da eta larrialdietako zerbitzuetan azkar identifikatu eta tratatu beharrekoa. Artikulu labur batean erizainek pediatriako larrialdi-zerbitzuan erabiltzen duten triaje-sistema deskribatzen dute adierazgarriak diren lau kasuren datuak bilduta. Egileek diotenez, itxarote-denbora luzatzeak eta adrenalina jartzea atzeratzeak anafilaxiaren prognosia oker dezakete.

Editoriala

Erreferentzia bibliografikoak euskaraz idazteko gida eskura jarri da OSAGAIZ aldizkariaren web-plataforman. Medikuntzan gehien erabiltzen den Vancouver estiloan oinarrituta dago. Artikulu labur batean aipatutako estilo horri buruzko laburpena eskaintzen da: sorrera, ezaugarri nagusiak eta euskarazko bertsioa. Gure aldizkarian argitaratzen diren lan guztien erreferentziak egiaztatu egiten dira eta egileei zuzenketak bidaltzen zaizkie.

Eta atal horretako hirugarren artikuluan lehen aipatu dugun *Ikergazte* kongresuari buruzko xehetasunak jaso dira.

Farmazialarien txokoan hiru artikulu bildu ditugu. Lehenengoan antibiotikoak dira mintzagai. Mikroorganismoek antibiotikoei aurre egiteko mekanismoak aurkitzen dituzte eta erresistente bihurtzen dira. Mundu mailan hainbat herrialde modu koordinatuan ekintza eta plan ugari martxan jartzen ari dira arazo horri aurre egiteko. Gure ondorengo osasuna bermatzeko berandu baino lehen neurri eraginkorrak hartu behar dira.

Bigarrenengoan Santiago belarrak eduki ditzakeen arriskuak jaso dira. Depresio arin eta moderatua tratatzeko egokietsita dago eta eraginkortasun handia erakutsi du. Farmako ezberdinekin batera hartzean eduki ditzakeen elkarrekintzak aztertu ditu egileak. Sendabelar horren kontrol eta heziketan medikuek, erizainek eta batez ere farmazialariek duten garrantzia azpimarratu du.

Hirugarrenengoan azkeneko hilabeteetan argitaratu diren INFAC buletin, medikamentu berrien fitxen eta i-botika informazio-orrien laburbilduma bat aurkezten da.

Zenbaki honetan kritikoki aztertutako hiru testu (KAT) jaso ditugu. Lehenengoan biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoan bi ala hiru printzipio aktibo dituzten inhibitzaileak konparatzen dira. Bigarrenengoan kortikoideek sepsietan hilkortasuna jaisteko balio dutela frogatzen da eta hirugarrenengoan pertsona heldu osasuntsuetan egiten diren osasun-azterketek hilkortasun orokorra ez dutela jaisten ikusi da.

Zure eskura duzu zenbaki berria, interesekoa duzuna irakurtzeko.

Jose Ramon Furundarena

Haurdunaldiko kutsadura atmosferikoaren eta jaioberriaren tiroxina-mailaren arteko erlazioa, INMA-Gipuzkoa

Relation between atmospheric pollution exposure while pregnant and thyroxin-level at birth, INMA-Gipuzkoa

Arantxa Txintxurreta Agirre¹, Aitana Lertxundi Manterola^{2,3,4}, Amaia Irizar Loibide⁴, Maria Dolores Martínez López de Dicastillo^{4,5}, Jesús Ibarlucea Maurulogoitia^{4,6}

¹*EHUko Osasun Publikoko masterreko ikaslea*

²*Prebentzio Medikuntza eta Osasun Publikoa Saila, UPV/EHU*

³*CIBEResp, Centro de Investigacion Biomédica en Red, Madrid*

⁴*BIODONOSTIA, Osasun Ikerketa Institutoa, Donostia*

⁵*Eusko Jaurlaritza, Ingurumen Ikuskaritza Zerbitzua, Donostia*

⁶*Osasun Publikoko Zuzendariorde, Eusko Jaurlaritza*

lastofardua@gmail.com

Laburpena

Kutsadura atmosferikoak tiroidean eragiten du, azken urteotako ikerketak agerian uzten ari direnez. Lan honetan aztertu nahi izan dugu jaioberriaren orpoko odolean neurtutako T4 hormona tiroideo totalen zer eragin ote duten jaio aurretiko 2.5 µm-ko edo gutxiagoko diametroko partikulekiko (PM_{2.5}) zein aireko nitrogeno dioxidoarekiko (NO₂) esposizioek. Aztertutako lagina Gipuzkoako INMA ikerketatik atera dugu. Elkarrekintza estimatzeko eredu lineal multibarianteak erabili ditugu. Zenbat eta handiagoa PM_{2.5} eta NO₂-arekiko esposizioa, hainbat eta T4-maila altuagoa; emaitza estatistikoki esanguratsua ($\beta = 0,15$, %95KT9: 0,02; 0,27, $p=0,019$) izan da partikulen kasuan eta esangura estatistikotik gertu ($\beta = 0,04$, %95KT=-0,01; 0,09, $p=0,099$) egon da nitrogeno dioxidoaren kasuan.

Gako-hitzak: aire-kutsadura, kohorte-ikerketa, fetuaren garapena, haurdunaldia, tiroxina

Abstract

Thyroid hormones are affected by atmospheric pollution, as it is shown in research papers published in recent years. The aim of this study is to assess the relation between the fine particles (PM_{2.5}) and nitrogen dioxide (NO₂) exposure while pregnant, on the heel blood T4 total thyroid hormone of the newborns. For that purpose data from INMA cohort-Gipuzkoa were used. Lineal multivariant models were used to estimate the relation. In our study population of normal healthy pregnancies, PM_{2.5} exposure during pregnancy was positively associated with higher levels of newborn's heel blood T4-levels ($\beta = 0.15$, CI95%: 0.02; 0.27, $p=0.019$); the NO₂ exposure was positively but marginally significantly associated with heel blood T4-levels ($\beta = 0.04$, IC95%: -0.01; 0.09, $p=0.099$).

Keywords: air pollution, cohort studies, fetal development, pregnancy, thyroxin

Bidalia: 2018ko urriaren 26an.

Onartua: 2019ko otsailaren 7an.

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2019.189>

1. Sarrera

Osasunaren Mundu Erakundearen arabera, 2016an, 4 milioi pertsona hil zen aire-kutsaduragatik, munduan, eta Europan, berriz, 556.000 pertsona (1). Aire-kutsadura urbanoaren adierazle ontzat ditugu bai $PM_{2,5}$, 2,5 mikra edo gutxiagoko partikulak, eta bai dioxido nitrogenoa, NO_2 eta biek ala biek dute osasunean inpaktu handia. Kontuan izan, $PM_{2,5}$ oso partikula finak izanik, arnasbideetan erraz sartzen direla. Kutsadurak gizakion osasunean (norberaren osasunean zein osasun kolektiboan) eragiten du, bai zuzen-zuzenean eta bai zeharka, ingurumenean eragiten duelako. Geroz eta ikerketa gehiagok uzten du agerian partikula organiko kutsagarriek zein tabakoaren keak tiroidearen funtzioan eragiten dutela, dela jaioberrietan dela helduetan (2), (3), (4), (5). 2017an argitaratutako lan batean (6), hain justu, suspentsioan dauden 2,5 mikra baino gutxiagoko partikulen eta zilbor-hesteko hormona tiroideoen arteko asozioazioa aztertu zuten; eta 2018an argitaratu berri den beste batean (7), berriz, bigarren hiruhilekoan $PM_{2,5}$ -en eraginpean egon ziren haurdunen eta haien jaioberrien T4-kontzentrazioen artean erlazio positiboa ikusi dute.

Hormona tiroideoak garrantzitsuak dira gorputzaren funtzionamendu egokirako, arrazoi ugari medio, esate baterako honakoak: nerbio-sisteman eragiten dute; metabolismoa eraentzen dute; bihotz-taupaden maiztasuna eta kolesterol-kontzentrazioa kontrolatzen dute, baita, gorputzaren temperatura eta kaltzio-kopurua ere, odolean; glukogenoaren sintesian eta glukosaren erabilgarritasunean egiten dute lan. Gorputzaren organoen funtzioak kontrolatzeko behar ditugu, finean (8). Baina, gainera, hormona tiroideoak fetuaren garapen optimorako behar-beharrezkoak dira eta, batez ere, fetuaren garapen neurologikorako (9), (10).

Tiroideak elikagaietako iodoa hartzen du. Iodoa tirosina deituriko aminoazidoari lotzen zaio eta bi hormona sortzen dira, triyodotironina (T3 ere deiturikoa; metabolikoki aktiboa den hormona) eta tiroxina (T4; zirkulatzen ari den tiroidearen hormona nagusia). T4a T3aren aitzindaria da. Proteina plasmatikoei lotuta (hain zuzen, proteina plasmatikoei lotuta ageri da T4 gehiena, > % 99 eta TT4 deritzo, T4 totala; gainerakoa T4 librea da, FT4), gorputzera garraiatu eta plazenta zeharkatuta, amaren odoletik fetura iristen da, haurdunaldiaren hasieran (11); hirugarren hiruhilekoan, haurra bere tiroxina sortzeko gai da eta ez da amaren mendeko. Izan ere, haurdunaldiaren bigarren hiruhilekotik aurrera, tiroide-guruinak lan egin dezake eta fetua gai da bere-bereak diren hormonak ekoizteko, amak igarotzen dizkionez gain (12). T4 eta T3 ekoiztu ala ez, hipofisiak edo pituitariak kontrolatzen du, tiroidea estimulatzeko duen hormonaren bitartez, alegia, TSHaren bitartez (ingelesez, Thyroid-Stimulating Hormone), zeina, era berean, zirkulatzen ari diren T4- eta T3-kontzentrazioek erregulatzen duten (8). T4 libretik T3 asko eratorri bada organoetan, hipertiroidismoa gerta daiteke eta, aitzitik, ehunek T4 eskasia badute, hipotiroidismoa gerta daiteke.

Erditu eta berehala, jaioberriaren odolean TSH-kontzentrazioa azkar igotzen da; ez, ordea, T4-maila. Haurraren odolean T4-kontzentrazioa gutxitu egin dela antzeman bada, sortzetiko hipotiroidismoa dagoela adieraz (13) dezake, ordea. Euskal Autonomia Erkidegoan, hainbat jaiotzetiko gaixotasunei aurre egiteko, baheketa-programa (14) egiten da, 1982tik, eta bilatzen diren gaixotasun horietako bat da hain zuzen ere, hipotiroidismoa. Kasu horretan, jaioberriaren orpotik ateratako odolaren tiroxina- eta TSH-mailak neurtzen dituzte.

Helburua

Lan honen helburua da haurdunaldian gertatutako $PM_{2,5}$ -arekiko eta NO_2 -arekiko esposizioen eta jaioberriaren T4 hormona tiroideo totalaren eta TSHaren arteko asozioazioa aztertzea.

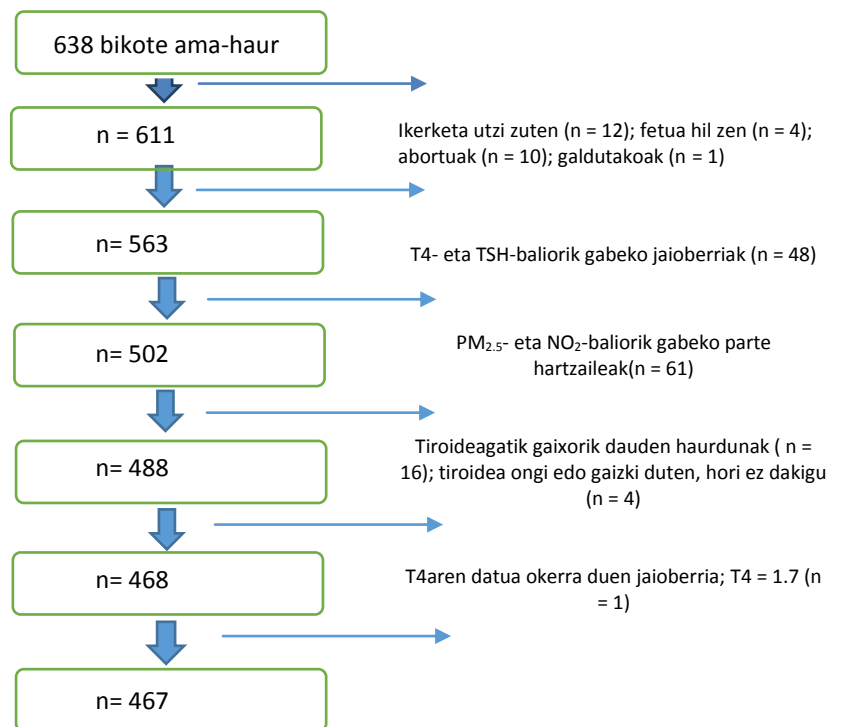
2. Metodoa eta prozedura

Gipuzkoako INMA proiektuaren ama-hurren lagina erabili dugu, baita proiektuaren barruan jasotzen dituzten honako datuak ere: atmosferako kutsatzaileak diren $PM_{2.5}$ -ari eta NO_2 -ari buruzkoak; jaioberrien orpoetatik hartutako TSHari eta T4ari buruzko datuak; erlazioan eragin dezaketen gainerako aldagaiei buruzkoak (koaldagaiak).

2.1. Populazioa eta lagina

Guztira, INMA-Infancia y Medio Ambiente (<http://www.proyectoinma.org>) proiektuan 638 ama-haur bikotek hartu zuten parte. Ikerketan sartzeko irizpideak honakoak izan ziren: kanpoko laguntzarik gabe haurdun gelditzea, haurduna 16 urtez gorakoa izatea eta komunikatzeko arazorik ez izatea. 2006ko maiatzetik 2008ko abuztura bitartean, Zumarragako Ospitalera lehen ekografia egitera zihoazen haurdunak gonbidatu zituzten proiektuan parte hartzera. Gipuzkoako 638 bikoteez gain, Europako beste herrialdeetako partaideek osatzen dute INMA proiektua, eta guztiek protokolo bat dute elkarrekin (15). Parte-hartzaileek baimena eman zuten ikerketan parte hartzeko eta Donostiako Unibertsitate Ospitaleko Etika Batzordeak onartu zuen Gipuzkoako INMA proiektua.

Ikerketa honetarako, aldiz, 467 ama-haur bikote hartu genituen; gaixotasun tiroideorik ez zuten amak hartu genituen kontuan, eta 37 asteko edo gehiagoko haurdunaldiak. Horien guztien hormonei buruzko datuak zein inguruneak izan ditugu (1. irudia).



1. irudia. INMA-kohorteko ama-haur bikoteak aukeratzeko irizpideak biltzen dituen fluxu-diagrama.

2.2. Ikerketa eremua

Gipuzkoako Lurralde Historikoko 519 km^2 -ko azalera hartzen du ikerketa eremua. Honako hiru bailarak hartzen ditu: Goierri-Urola Garaia, Urola Ertaina eta Oria Garaia. 25 herritan banatutako 88.000 biztanle inguru bizi da horietan. Bailarak elkarrekin lotzen dituzten errepideetatik 10.000 eta 40.000 auto inguru igarotzen da egunero. Eremuaren ekonomiaren ezaugarri dira burdinaren eta altzairuaren industriak; 11 konpainia daude Emisio eta Transferentzia Kutsagarrien Euskal Erregistroan (16) (EPER/E-PRTR).

2.3. Ingurune ezaugarriak

a) $PM_{2.5}$ -arekiko esposizioa, jaio aurretik

Ikerketa hasi zenetik azken erditzeraino, INMA proiektuak $PM_{2.5}$ -maila neurtu zuen egunero, horretarako aerosol-bolumen altuko Digital DHA-80 neurgailuak erabilia. Bailara bereko bi herritan

Arantxa Txintxurreta Agirre, Aitana Lertxundi Manterola, Amaia Irizar Loibide, Maria Dolores Martínez López de Dicastillo, Jesús Ibarlucea Maurulogoitia

jarri ziren tresnetako bi, eta hilean behin bailara batetik bestera aldatzen ziren. Hirugarren neurgailua Beasainen kokatu zen, Oria Garaian. Modu horretara sei herrialdetako PM_{2,5}-aren denbora-serie ez jarraituak lortu ziren eta herri bakar bateko denbora-serie jarraitua. Edonola ere, aparatua ez ziren inoiz kutsadurak zuzenki jotzen zien tokietan jarri. Bailara berean, neurgailuak gehienez 3,5 eta 4 km-ra egon ziren. Aipatu tresnek emandako datuez gain, Eusko Jaurlaritzako Airearen Kalitatea Kontrolatzeko Sareak jasotzen dituen datuak hartu genituen kontuan; neurgailu horiek finko daude bailara bakoitzean, eta egunero jasotzen dituzte PM_{2,5}-ari buruzko datuak. Aparatuak bailara batetik bestera aldatzean informazioa galtzen da, eta informazio hori konpentsatzeko inputazio anizkoitzeko (IM) prozedura (17), (18) aplikatu genuen.

Emakume bakoitzari bere herrian kokatutako neurgailuak neurtutako PM_{2,5}-kontzentrazioaren batezbestekoa kalkulatu zitzaion, haurdunaldi osorako; herrian bertan tresnarik ezean, hurbilekoena erabili zen (4 km-ra gehienez).

b) NO₂-arekiko esposizioa, jaio aurretik

NO₂-ari buruzko datuak hartzeko, simetria erradiala egiten duten hartzaile pasiboak erabili ziren (Radiello®; Fondazione Salvatore Maugeri, Padua, Italia), ikerketa-eremuan irizpide geografikoak erabiliz kokatuta (19). Hartzaileak toki berean hiru aldiz kokatu ziren, urte berean, eta aldi bakoitzean astebetez neurtu zen NO₂-maila. Haurdunaldi osorako, haurdunaren bizitokiaren NO₂-maila estimatzeko, Lurraren Erabilerarako Erregresio-ereduak (Land Use Regression, LUR) erabili ziren.

2.4. TSH eta T4

Jaio eta 48 ordura, orpotik odola erauzi zitzaien umeei eta iragaz-paperean tantatxo bat jarri, EAeko Jaiotzetiko Gaixotasunen Jaioberrientzako Baheketa Programari jarraiki, eta TSH eta T4 (T4 totala) neurtzeko, hurrenez hurren ondorengo bi kit-ak erabili ziren: kit AutoDELFI[®] Neonatal hTSH (B032-312 Wallac Oy-k sortua, Mustionkatu 6, FI-20750 Turku, Finlandia) eta AutoDELFI[®] T4 Neonatal (AutoDELFI[®] Neonatal Thyroxine (T4), B065-112. Wallac Oy-k sortua, Mustionkatu 6, FI-20750 Turku, Finlandia). Baheketa Programaren azterketak egiteko ardura Osasun Publikoaren Laborategiaren kimika klinikoaren unitateak du eta Egiaztatze Erakunde Nazionalaren (ENAC) onspena du.

Osasun Publikoaren Laborategian, honako balioak erabiltzen dira erreferentziatzat: TSHarentzat 10 µU/mL eta T4arentzat 6-20 µg/dL, baldin eta 2.500 g baino gehiago pisatzen badu jaioberriak; hala ez balitz, 5-20 µg/dL-ko erreferentzia hartuko litzateke, pisu txikientzat.

2.5. Amaren eta jaioberrien gaineko aldagaiak

Haurdunaldiaren lehen eta hirugarren hilabeteetan galderak egin zitzaizkien parte-hartzaileei, eta galde-sorta horietatik atera ziren amari eta haurdunaldiari buruzko hainbat datu, hala nola amaren adina, ikasketa-maila (lehen hezkuntza edo gutxiago, bigarren hezkuntza, unibertsitate-ikasketak), etnia (kaukasikoa edo besteren bat), lanbidetik (20) lortutako gizarte-maila (eskuz edo eskuz ez), tabakoarekiko aztura (haurdunaldiko 32. astean erretzen duen edo erretzen jarraitzen ote duen ala ez; esposizio pasiboa), alkohola edateari buruzkoa (amak edaten duen ala ez, eta egitekotan, 0,1g alkohol baino gehiago edo gutxiago hartzen ote duen), zenbat bider erditu den (behin ala gehiagotan) eta iodoa hartzen ote duen haurdunaldian (bai ala ez, lehen bi hiruhilekoetan).

Erregistro klinikotik, berriz, honakoak lortu genituen: jaioberriaren sexua, pisua, jaiotze-astea, Apgar testaren balioak, haurdunaldian amak irabazitako pisua (gomendatutakoa edo hortik gora edo behera duen, honakoaren arabera: *Institute of Medicine: Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington, National Academy Press, 2009*) eta erditze-motari buruzko datuak. Hain zuzen erditze-motari dagozkion datuak, honako 3 kategoriatan sailkatu genituen: aparteko tresnarik behar izan ez zuten erditzeak “eutoziko”tzat hartu genituen; jaiotzerakoan

tresneria behar izan zuten erditzeak “instrumental” gisa hartu genituen; eta baginatik erditu ezinik, zesareaz atera behar izan ziren haurrak “zesarea” gisa sailkatu ziren. Halaber, jaiotze-asteak lau urtarotetan sailkatu ziren.

2.6. Analisi estatistikoa

Lehenik eta behin, lagina deskribatu genuen, amaren aldagai soziodemografikoen eta erditzeari zein jaioberriari lotutako aldagaien arabera. Aldagai mendekoak (T4 eta TSH) eta esposizio-aldagaiak (PM_{2.5} eta NO₂) estatistiko deskribatzaileak erabiliz deskribatu genituen. TSH aldagaiak aldakortasunik azaldu ez zuenez, erlazio-azterketa T4arekin bakarrik aztertzea erabaki genuen. T4aren banaketa normala ere aztertu genuen, kurtosia eta asimetria kontrastearen bitartez.

T4-mailak ama eta umeari loturiko aldagaien bitartez ere deskribatu genituen, kontraste parametrikokoak erabiliz. Horretarako, kuantitatiboak ziren aldagaiak kategorizatu genituen kontrasterako, irizpide klinikoak edota ebaki-puntu estatistikoak erabiliz. Aldagai dikotomikoetan Student-en T erabili genuen, eta bi baino gehiagoko kategoriako aldagaietan, berriz, ANOVaren kontrastea.

Bi eredu multibariante eraiki genituen kutsatzaile bakoitzak T4arekin zuen erlazioa ebaluatzeko. Horretarako, eredu multibarianteetan sartu genituen aldagaiek hiru hauetako baldintza bat bete behar zuten: T4arekin erlazioa izatea (p -balioa gehienez 0,10); esposizioari loturiko balioa % 10 aldaraztea; edota guretzat esanguratsua izan ez arren, literaturan garrantzitsutzat jotzea. Eredu multibariantean aukeratutako aldagaiak hauek izan ziren: jaioberriaren pisua, erditze-kopurua eta -mota, haurdunaldiaren lehen hiruhilabetekoan iodoa hartzea eta urte-sasoia. Beta koefizienteak eta % 95eko konfiantza-tarteak erabili genituen, bien arteko erlazioa adierazteko. Statgraphics, Stataren 14. bertsioa (StataCorp, CollegeStation, TX, USA) eta SPSSren 23.a erabili genituen kalkuluak egiteko. $\alpha=0,05$ erabili genuen, esangura-muga bezala.

3. Emaitzak

Amek, batez beste 31,54 urte zituzten (desbiderapena \pm 3,61 urte; 19-43 [min-max]) eta haurdunaldiaren iraupena, batez beste 39,94 astekoa izan zen (desbiderapena \pm 1,17 aste; 37,14-42,57 [min-max]); jaioberriek, batez beste 3.339 g pisatu zuten (desbiderapena \pm 432,49g; 2.090-4.785 [min-max]).

Ama gehienak kaukasikoak ziren (% 97,6), 25 eta 35 urte bitartekoak (% 78,2). Erdiek (% 51) unibertsitatean ikasi zuten eta zertxobait gutxiago (% 42) gizarte-maila baxukoak ziren (esku-lanetan dabiltzan emakumeak). Amen % 11,3k erretzen jarraitu zuen azken hiruhilekoan, % 37,6k alkohola edan zuen, eta iodoa hartu zuen osagarri gisa, bai lehen hiruhilekoan (% 87,4) eta bai bigarrenean (% 93,2). % 38,5k bakarrik mantendu zuen haurdunaldiaren asterako zegokion pisu egokia. % 14,8 udazkenean erditu zen, eta gehiengoa (% 71,3) naturalki erditu zen. **1. taula** ama-haurren aldagaiak deskribatu ditugu.

1 taula. Amen eta jaioberrien ezaugarriak.

Aldagaiak	Kategoriak	n (%)*
Amaren ezaugarri soziodemografikoak		
	<25	9 (1,9)
Amaren adina, haurdunaldiaren lehen hiruhilekoan	25-29	140 (30)
	30-34	225 (48,2)
	>35	93 (19,9)
Amaren adina (urte)		31,54 \pm 3,61
Amaren ikasketa-maila	unibertsitatea	232 (51)
	bigarren hezkuntza	166 (36,5)

	lehen H.ra arte	57 (12,5)
Amaren etnia	kaukasikoa	456 (97,6)
	bestelakoak	11 (2,4)
Klase soziala (Iana)	eskuz, ez	271 (58)
	eskuz	196 (42)
Ohitura (dieta, alkohola, tabakoa), haurdunaldian		
	ez du edaten	289 (62,4)
Ama eta alkohola edatea	≤ 0.1 g	100 (21,6)
	≥ 0.1 g	74 (16)
32. astean, tabakoa erre	ez du erretzen; lehenago utzi du	408 (88,7)
	erretzen jarraitzen du	52 (11,3)
Etxean, tabakoarekiko esposizioa	ez	392 (85,2)
	bai	68 (14,8)
Orokorrean, tabakoarekiko esposizioa	esposiziorik ez	194 (42,2)
	esposizio-iturri 1	202 (43,9)
	2 esposizio-iturri	59 (12,8)
	3 esposizio-iturri	5 (1,1)
Iodoa osagarri, lehen hiruhilekoan	ez	59 (12,6)
	bai	408 (87,4)
Iodoa osagarri, bigarren hiruhilekoan	ez	32 (6,9)
	bai	435 (93,2)
Erditzearen eta jaioberriaren ezaugarriak		
Haurdunaldian hartutako pisua	gomendatutakoa	175 (38,5)
	txikia	162 (35,6)
	handia	118 (25,9)
Erditze-mota	eutozikoa	333 (71,3)
	tresnak erabiliz	82 (17,6)
	zesareaz	52 (11,1)
Aurretiko erditzeak	lehen erditzea	242 (51,8)
	erditze bat baino gehiago	225 (48,2)
Urtaroa, erditzerakoan	negua	142 (30,4)
	udaberria	140 (30)
	uda	116 (24,8)
	udazkena	69 (14,8)
Jaioberriaren sexua	neska	233 (49,9)
	mutila	234 (50,1)
Pisu txikia, jaiotzean (<2500g)	ez	455 (97,4)
	bai	12 (2,6)
Pisua, jaiotzean (g)		3338,65±432,49
Fetuaren adina (aste)		39,94±1,17
Apgar-Test, 1. minutuan	≤ 4	1 (0,2)
	5 - 7	20 (4,3)
	≥ 8	446 (95,5)

	minutu	0,99±0,08
Apgar-Testa, 5. minutuan	≤ 6	1 (0,2)
	7 - 8	12 (2,6)
	9	27 (5,9)
	10	422 (91,3)
	minutu	0,90±0,10

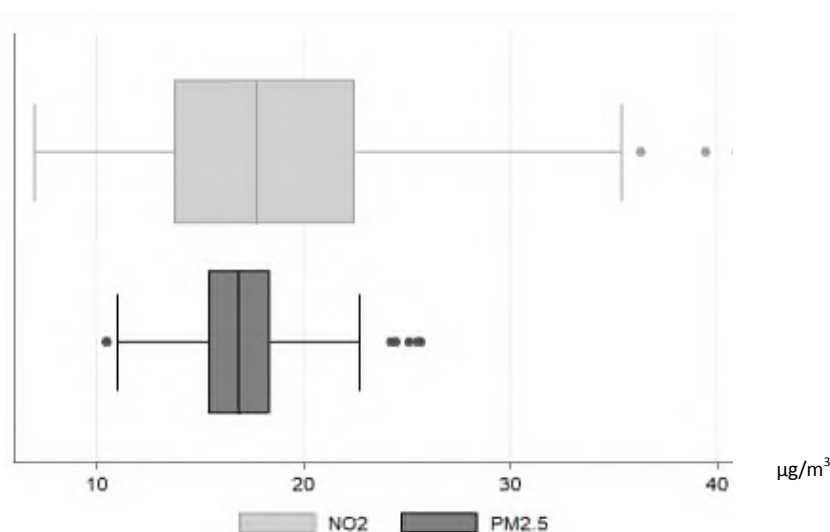
*Kualitatiboak maiztasun absolutu eta portzentaien bitartez; kuantitatiboak batezbestekoaren eta desbiderapen estandarren bitartez

Jaioberrien % 49,9 emakumezkoa izan zen; % 48,2k anai-arrebak zituzten; % 14,8k kea arnasten zuten etxean, amaren bikotea erretzailea zelako edota etxean jasotzen zituzten ohiko bisitak erretzaileak zirelako. 5 baino gutxiagoko Apgarra haur bakar batek izan zuen, bizitzako lehen minutuan baita 5. minutuan ere. Hau da, jaioberrien ia guztiek erditzea ongi jasan zuten, nahiz eta % 17,6k tresnaren bat behar izan zuen erditzeko garaian. Soilik jaioberrien % 2,6k 2.500 g baino gutxiago pisatu zuten.

2. taulan eta 2. irudian esposizioari dagozkion aldagaiak deskribatu ditugu.

2. taula. Esposizioari dagozkion aldagaien deskripzioa.

KUTSATZAILEA (µg/m ³)	Batezbestekoa	Desbiazio tipikoa	Heina (min-max)
PM _{2.5}	16,93	2,43	10,44-25,65
NO ₂	18,48	6,09	6,98-41,93



2 irudia PM_{2,5} eta NO₂ kutsatzaileen deskripzioa, grafikoan bitartez.

3. taulan TSH eta T4 hormonak deskribatu ditugu.

3. taula. TSH eta T4 aldagai mendekoen deskripzioa.

HORMONA	Batezbestekoa	Desbiazio tipikoa	Heina
TSH (µU/mL)	2,40	0,82	2-7
T4 (µg/dL)	13,82	3,32	6,3-19,9

Ama-haurraren ezaugarriekiko eta esposizioarekiko egindako kontrasteak 4. taulan bildu ditugu.

4. taula. T4-maila ama-hurren aldagaien arabera.

Aldagaiak	Kategoriak	batezbestekoa	% 95 KT	p-balioa
Amaren ezagugarri soziodemografikoak				
Amaren adina, haurdunaldiaren lehen hiruhilekoan	<25	15,86	13,04-18,67	0,316
	25-29	13,82	13,24-14,39	
	30-34	13,73	13,33-14,14	
	>35	13,85	13,10-14,61	
Amaren ikasketa-maila	unibertsitatea	13,81	13,41-14,21	0,996
	bigarren hezkuntza	13,85	13,32-14,39	
	lehen H.ra arte	13,81	12,94-14,67	
Amaren etnia	kaukasikoa	13,82	13,51-14,12	0,759
	bestelakoak	14,13	11,71-16,54	
Klase soziala (Iana)	eskuz, ez	13,67	13,28-14,05	0,229
	eskuz	14,04	13,55-14,53	
Ohitura (dieta, alkohola, tabakoa), haurdunaldian				
Ama eta alkohola edatea	ez du edaten	13,94	13,56-14,33	0,639
	≤ 0.1 g	13,78	13,15-14,40	
	≥ 0.1 g	13,4	12,57-14,22	
32. astean, tabakoa erre	ez du erretzen; lehenago utzi du	13,84	13,52-14,16	0,911
	erretzen jarraitzen du	13,89	12,91-14,88	
Etxean, tabakoarekiko esposizioa	ez	13,79	13,47-14,12	0,424
	bai	14,14	13,28-15,01	
Orokorrean, tabakoarekiko esposizioa	esposiziorik ez	13,71	13,25-14,17	0,608
	esposizio-iturri 1	13,85	13,40-14,31	
	2 esposizio-iturri	14,22	13,31-15,23	
Iodoa osagarri, lehen hiruhilekoan	ez	14,57	13,73-15,41	0,064
	bai	13,71	13,39-14,04	
Iodoa osagarri, bigarren hiruhilekoan	ez	14,19	12,83-15,55	0,517
	bai	13,8	13,49-14,11	
Erditzearen eta jaioberriaren ezaugarriak				
Haurdunaldian hartutako pisua	gomendatutakoa	13,67	13,18-14,16	0,227
	txikia	14,03	13,53-14,53	
	handia	13,94	13,29-14,59	
Erditze-mota	eutozikoa	13,53	13,17-13,89	0,003
	tresna erabiliz	14,92	14,23-15,61	
Aurretiko erditzeak	zesareaz	13,96	13,02-14,90	0,061
	lehen erditzea	14,1	13,70-14,50	
	erditze bat baino gehiago	13,52	13,07-13,98	
Urtaroa, erditzerakoan	negua	14,75	14,20-15,30	< 0,001
	udaberria	13,08	12,55-13,61	
	uda	13,57	13,00-14,15	

	udazkena	13,85	12,98-14,72	
Jaioberriaren sexua	neska	13,84	13,42-14,26	0,9
	mutila	13,8	13,37-14,24	
Pisu txikia, jaiotzean (<2500g)	ez	13,85	13,55-14,16	0,203
	bai	12,62	10,28-14,96	
Apgar test, 1. minutuan	≤ 4	8,5	–	0,272
	5 - 7	13,70	12,04-15,35	
	≥ 8	13,84	13,53-14,15	
Apgar testa, 5. minutuan	≤ 6	12,3	–	0,715
	7 - 8	14,46	12,34-16,57	
	9	14,56	13,10-16,01	
	10	13,76	14,44-14,0	
Esposizioa				
PM _{2,5} (µg/m ³)	≤16,70	13,35	12,94-13,76	0,001
	>16,70	14,33	13,89-14,77	
NO ₂ (µg/m ³)	≤18,48	13,67	13,26-14,09	0,281
	>18,48	14,01	13,56-14,45	

KT konfiantza-tartea da; PM_{2,5}, 2,5 mikra edo gutxiagoko partikulak; NO₂, nitrogeno dioxidoa.

Neguan, lehen aldiz erditzeak, haurdunaldiaren lehen hiruhilekoan iodirik ez hartzeak, jaiotzeko tresnaren bat behar izateak eta haurdunaldian PM_{2,5} kutsatzaileekiko esposizioan egon izanak jaioberriaren T4-maila handitzen dute. **5. taulan** azaldu dugu T4 aldagai mendekoak PM_{2,5} eta NO₂ esposizioaren aldagaiekin duen erlazioa.

5. taula. T4 hormonaren erregresio-eredu lineal multibariantea, PM_{2,5}-aren eta NO₂-aren arabera.

T4	Datu gordinak			Doitutako datuak		
	β_0	Konfiantza-tartea % 95	p-balioa	β_0^*	Konfiantza-tartea % 95	p-balioa
PM _{2,5}	0,23	0,11-0,36	< 0,001	0,15	0,02-0,27	0,019
NO ₂	0,03	-0,02-0,02	0,202	0,04	-0,01-0,09	0,099

*Honakoengatik doituta: urtaroa, jaioberriaren pisua, haurdunaldiko lehen hiruhilekoan iodoa hartzea, aurretik izandako erditzeak, erditze-mota.

Ereduak agertu duenez, metro kubikoko PM_{2,5} mikrogramo bat handitzean, dezilitroko, batez beste 0,15 mikrogramo handituko da tiroxina-maila (p-balioa=0,019). Erlazioa positiboa da baita ere NO₂-aren eta T4aren artean, baina erlazio hori estatistikoki mugan geratzen da (p-balioa=0,099).

4. Eztabaida

Lan hau, aipatu helburua duen lehen azterketa epidemiologikoa da, Euskal Herrian, oraingoz, bakarra. INMA proiektuari esker, ehunka laguneko lagina dugu (n=467) eta haiei buruzko informazio andana; horiek lagungarri dira aldagaien arteko benetako erlazioa aztertzeko.

Ikerketa honetan ikusi dugunez, haurdunaldian PM_{2,5}-aren eraginpean egoteak jaioberriaren T4 totalaren mailan eragina du. Beste bi ikerketak aztertu dute haurdunaren partikulekiko esposizioaren eta jaioberrien tiroidearen funtzionamenduaren arteko erlazioa; Janssenek eta taldekideek 2017an egindakoak (6), eta Howe CGk eta taldekideek berriki egindakoak (7), 2018an.

Arantxa Txintxurreta Agirre, Aitana Lertxundi Manterola, Amaia Irizar Loibide, Maria Dolores Martínez López de Dicastillo, Jesús Ibarlucea Maurulogoitia

Janssen et al.-ek proposatu dute PM_{2.5} partikulek areagotu egiten dutela T4 T3 bilakatzea, 2-deiodinasaren aktibitatea indusituz; era berean, PM_{2.5}-aren eta T4 librearen artean alderantzizko erlazioa aurkitu zuten. Bestalde, gure emaitzek bezala, Howe CGk eta taldekideek haurdunaren PM_{2.5}-ekiko esposizioa jaioberriaren T4-kontzentrazio altuekin erlazionatuta dagoela iradoki dute, eta haratago joan dira haurdunaldiaren zein astetako esposizioak duen eragina aztertuta.

Bestalde, beste hainbat lanetan bezala (6), (9), neguak jaioberriaren tiroxina-maila alda dezakeela agertu zaigu lan honetan. Neguan jaio ez direnek batezbeste 1,25 µg/dL gutxiago dute neguan jaio direnek baino. Hala eta guztiz ere, ezin dugu esan negua denik T4-maila igotzeko arrazoia, hain zuzen ere neguan atmosferako partikula-maila igo ohi delako, bai inbertsio termikoarengatik bai industria aktiboagoa delako neguan, udan baino.

Tresnaz lagundutako erditzeak estres handiagoa sor diezaioke jaioberriari naturalki jaiotzeak baino, eta ikerketa honetan ikusi dugunez, horrek tiroxina-mailarekin badu erlaziorik. Orain baino lehen, beste ikerketa batzuetan ikusi izan dute jaiotzean sortutako estresak hormona tiroideoak asaldatu ditzakeela (24), (25) eta TSH-maila igo dezaketela (25), (26). Bestalde, bai Triumph eta kideek⁹ eta bai Linding Andersen taldeak (23) lehen hiruhilekoan iodoa osagarritzat hartzeak jaioberriaren TSH-maila igoarazten duela ondorioztatzen dute. Gure lanean ikusi dugunez, iodorik ez hartzeak tiroxina-maila altuagoa sor dezake. Ikerketa gehiago argitaratu ahala, interesgarria izango da jaiotzeak sortzen duen estresak zein amak iodoa hartzeak edo ez hartzeak tiroxina-mailarekin erlaziorik duenetz ikustea.

Haurdunaldian gomendatutako pisutik gora edo behera egoteak tiroxina-maila igotzen dio jaioberriari (9) eta lehen aldiz erditzen diren emakumeen haurren tiroxina-maila altuagoa izan liteke (batez beste 14, 10) aurretik erditu diren horien umeena (batez beste, 13,52) baino. Emaitza horiek bat egiten dute bibliografian aurki daitekeenarekin (22), (24), (25). Aitzitik, beste batzuetan ez bezala, gure ikerketan ez dugu ikusi haurdunaldian alkohola (23) edateak, tabakoa erretzeak (5), (9), (27) ezta zigarrokin kea arnasteak (5), (6), (27) ere jaioberrien T4-mailarekin erlaziorik dutenik.

Tiroxina-mailan aldaketak espero ditugula ikusi dugu, honakoak gertatzean: amaren lehen erditzea denean; tresnaz lagunduriko erditzea denean; haurdunaldiaren lehen hiruhilekoan iodoa osagarritzat hartzen ez duenean; urtaroen, neguan igo egiten baita; haurdunaldian, PM_{2.5} partikulen eraginpean egotea. Interesgarritzat jotzen dugu tiroidea eta iodoa aztertuko dituzten ikerketetan PM_{2.5} eta NO₂ aldagaiak kontuan hartzea. Kontuan izan, Europan tiroidearen funtzioa aztertzeko TSH (28) erabiltzen dugun moduan, Ipar Ameriketako T4 erabiltzen dute, Tiroidearen Ameriketako Erakundearen arabera.

Janssenek eta kideek diotenez, T3 eta T4 libreek erregulatzen dute zelulen funtzionamendua (29). T4 eta T3 hormonak TBG (tiroxina fixatzen duen globulina, ingelesezko hitzetatik eratorria) deitzen den proteina bati lotzen zaizkio, eta, ondorioz, organu eta ehunek ezin dituzte hormona horiek erabili. Odolean dabilen T4aren eta T3aren % 99 baino gehiago lotuta agertzen da. Hortaz, % 1 edo % 2 osatzen duten T4 eta T3 askeak dira soilik kimikoki aktiboak, eta soilik horiek sar daitezke zeluletan eta modula dezakete gorputzaren metabolismoa (8). Organoetan eta ehunetan, soilik T4 librea bilaka daitekeenez T3, tiroidearen guruineko ikerketetan (24), (30) huraxe erabili izan da. Janssenek eta kideek halaxe egin zuten, suspentsioan dauden partikulen eta zilbor-hesteko hormona tiroideoen arteko asoziazioa aztertu zutenean (6). Aitzitik, guk T4 totala erabili dugu, Howek eta kideek bezalaxe (7), librea erabili beharrean. Kontuan hartu behar da hori, lan hau beste ikerketa batzuekin alderatu nahi dugunean.

Esposizioaren eta efektuaren arteko erlazioa esanguratsua dela atera zaigu lan honetan, eta aldagai nahasle ugari kontuan hartu baditugu ere, gerta daiteke erlazio hori nahas dezakeen besteren bat egotea. Gurea baino lagin handiagoak sendotasuna emango lioke emaitzari. Ikerketa-lerro honetan lan egiten jarraitu behar dugu, hortaz, emaitzei sendotasuna emateko, datu gehiago lortuz eta mekanismo fisiologikoak ulertuz.

5. Ondorioak

Estatistikoki esanguratsua den erlazio positiboa aurkitu dugu haurdunak PM_{2.5} partikulen eragina jasatearen eta jaioberriaren tiroidearen T4 (tiroxina) hormona-mailaren artean, eta erlazio horretan honakoek eragin dute: amaren lehen erditzea izateak, erditzea instrumentala izateak, haurdunaldiaren lehen hiruhilekoan iodorik ez hartzeak, neguan erditzeak. Horiek T4-maila igo dezakete. Hala ere, emaitza hauek sendotze aldera, ikerketa epidemiologiko gehiago behar direla uste dugu.

Interes-gatazka

Ez dugu.

Oharrak eta finantzaketa

Lan hau EHUko Osasun Publikoko master amaierako lanetik eratorria da.

Ikerketa hau INMA (Infancia y Medio Ambiente) proiektuaren parte da, honakoen diru-laguntza jaso duena: Instituto de Salud Carlos III (PI06/0867), Eusko Jaurlaritzako Osasun Saila (2005111093), Gipuzkoako Foru Aldundia (DFG06/002) eta ikerketa-eremuko udalak (Zumarraga, Urretxu, Legazpi, Azkoitia, Azpeitia eta Beasain).

6. Erreferentzia bibliografikoak

1. Eskuragarri: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/news/news/2018/5/over-half-a-million-premature-deaths-annually-in-the-european-region-attributable-to-household-and-ambient-air-pollution>
2. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sorensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, Raaschou-Nielsen O, Davdand P. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders. *Hypertension*. 2014; 64(3): 494-500.
3. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, Wender-Ożegowska E, Czarnywojtek A, Brązert J, Ruchała M. Influence of cigarette smoking on thyroid gland-an update. *Endokrynol Pol*. 2014; 65(1): 54-62.
4. Abdelouahab N, Langlois MF, Lavoie L, Corbin F, Pasquier JC, Takser L. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2013; 178(5):701-713.
5. Czarnywojtek A, Warmuz-Stangierska I, Zdanowska J, Florek E, Zgorzlewicz M, Ruchała M, Stangierski A, Sowiński J. Smoking and thyroid disease-review of literature. *Przegl Lek*. 2009;66(10):878-81.
6. Janssen BG, Saenen ND, Roels HA, Madhloum N, Gyselaers W, Lefebvre W, Penders J, Vanpoucke C, Vrijens K, Nawrot TS. Fetal thyroid function, birth weight, and in Utero exposure to fine particle air pollution: a birth cohort study [Internet]. *Environ Health Perspect*. 2017 [Kontsulta :2018-11-05]; 125(4):699–705. Eskuragarri: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85009862883&doi=10.1289%2FEHP508&partnerID=40&md5=6021d6444299b3bb0e7d632557a4bce1>.
7. Howe CG, Eckel SP, Habre R, Girguis MS, Gao L, Lurmann FW. Association of prenatal exposure to ambient and traffic-related air pollution with newborn thyroid function. *JAMA Network Open*. 2018;1(5):e182172.

8. aecat: asociación española de cáncer de tiroides [Internet]. Madrid: Asociación Española de Cáncer de Tiroides, c2012 [Kontsulta: 2018-10-09]. Eskuragarri: <http://www.aecat.net/el-cancer-de-tiroides/la-glandula-tiroides/funcion/>
9. Trumpff C, Vandevijvere S, Moreno-Reyes R, Vanderpas J, Tafforeau J, Van Oyen H, De Schepper J. Neonatal thyroid-stimulating hormone level is influenced by neonatal, maternal, and pregnancy factors. *Nutr Res.* 2015; 35(11): 975-981.
10. Patel J, Landers K, Li H, H.Mortimer R, Richard K. Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus *Trends Endocrinol Metab.* 2011; 22(5):164-170.
11. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(4):1768-1777.
12. Morreale de Escobar G, Obegon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151(suppl3):U25-U37.
13. Perkin Elmer Wallac AutoDELFIA 1235 Automatic Immunoassay System. T4 neonatal. Guía de uso 2010.
14. Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas de la CAPV: memoria año 2014 [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza. Euskal Osasun Zerbitzua= Servicio Vasco de Salud; Eusko Jaurlaritz. Osasun Saila=Gobierno Vasco. Departamento de Salud; 2014 [Kontsulta: 2018-11-05] 18 or. Eskuragarri: https://www.osakidetza.euskadi.eus/informacion/prueba-del-talon/r85-cksalu04/es/adjuntos/Memoria_2014.pdf.
15. Guxens M, Aguilera I, Ballester F, Estarlich M, Fernández-Somoano A, Lertxundi A, Lertxundi N, Mendez MI, Tardón A, Vrijheid M, Sunyer J, INMA (Infancia y Medio Ambiente) Project. Prenatal exposure to residential air pollution and infant mental development: Modulation by antioxidants and detoxification factors. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012 [Kontsulta: 2018-11-05];120(1):144-149. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3261939/pdf/ehp.1103469.pdf>
16. Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes (PRTR) [Internet]. Madrid: Gobierno de España. Ministerio para la transición ecológica [Kontsulta: 2018-11-05] 2006. Eskuragarri: <http://www.prtr-es.es/>
17. Li F, Baccini M, Mealli F, Zell F, Frangakis CE, Rubin DB. Multiple imputation by ordered monotone blocks with application to the anthrax vaccine research program. *J Comput Graph Stat.* 2014; 23(3):877-892.
18. Lertxundi A, Baccini M, Lertxundi N, Fano E, Aranbarri A, Martínez MD, Averdi M, Álvarez J, Santa-Marina L, Dorransoro M, Ibarluzea. Exposure to fine particle matter, nitrogen dioxide and benzene during pregnancy and cognitive and psychomotor developments in children at 15 months of age. *Env International.* 2015; 80:33-40.
19. Estarlich M, Ballester F, Aguilera I, Fernández-Somoano A, Lertxundi A, Llop S, Freire C, Tardón A, Basterrechea M, Sunyer J, Iñiguez C. Residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain. *Environ Health Perspect.* 2011 Sep; 119(9):1333-1338
20. Wechsler D, Kaufman A, Lichtenberger E. WAIS-III: escala de inteligencia de Wechsler para

- adultos-III: manual técnico. Madrid: TEA, 2001. 252 p
21. Mahmood Dhahir Al-Mendalawi. Neonatal thyroid screening: relationship between cord blood thyroid stimulating hormone levels and thyroid stimulating hormone in heel prick sample on 4th to 7th day-of-life. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19(1):188-189.
 22. Lee SY. Perinatal factors associated with neonatal thyroid-stimulating hormone in normal newborns [Internet]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 [Kontsulta: 2018-11-05]; 21(4):206. Eskuragarri: <http://e-apem.org/journal/view.php?doi=10.6065/apem.2016.21.4.206>.
 23. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Maternal thyroid disease in the Danish National Birth Cohort: prevalence and risk factors. *European Journal of Endocrinology.* 2016; 174: 203-212.
 24. Korevaar TIM, Chaker L, Jaddoe VWV, Visser TJ, Medici M, Peeters RP. Maternal and birth characteristics are determinants of offspring thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):206–213.
 25. Lakshminarayana SG, Sadanandan NP, Mehaboob AK, Lakshminarayana RG. Effect of maternal and neonatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20(3):317-323.
 26. Sak E, Akin M, Aktürk Z, Akin F, Atay E, Aydoğdu C, Yüzkollar E. Investigation of the relationship between low Apgar scores and early neonatal thyroid function. *Pediatr Int.* 2000; 42(5): 514–516.
 27. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowinski J, Wender-Ozegowska E, Czarnywojtek A, Brqzert J, Ruchata M. Influence of cigarette smoking on thyroid gland-an update. *Endocrinol Pol.* 2014; 65(1): 54-62.
 28. Arrizabalaga JJ, Jalón M, Espada M, Cañas M, Arena JM, Vila L. Estado de nutrición de yodo y prevalencia de concentraciones anormales de TSH en la población escolar de 6-7 años de la comunidad autónoma del País Vasco. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018; 65(5): 247-254.
 29. Hennemann G, Docter R, Friesema ECH, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev.* 2001;22(4):451-476.
 30. Khalid AS, Marchocki Z, Hayes K, Lutomski JE, Joyce C, Stapleton M, O'Mullane J, O'Donoghue K. Establishing trimester-specific maternal thyroid function reference intervals. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(2):277-283.

Arantxa Txintxurreta Agirre, Aitana Lertxundi Manterola, Amaia Irizar Loibide, Maria Dolores Martínez López de Dicastillo, Jesús Ibarlucea Maurulogitia

Iluntasunetik argirantz, genoma ez-kodetzailea kodetuz

From darkness to light, codifying the non-coding genome

Naroa Gimenez-Camino^{1*}, Ane Amundarain^{1*}, Xabier Agirre¹

1.- CIMA, Universidad de Navarra, IdiSNA, Ciberonc.

*NG eta AAK lan bera egin dute.

xaguirre@unav.es

Laburpena

Azken urteetan gertatu den genomen ikerketarako teknologien garapen ikaragarriak zientzialariek genoma, transkriptoma eta proteomaren inguruan zuten ikuspegia errotik aldatzea eragin du. DNAn eta RNAn sekuentziazio masiboek esker, ordura arte “DNA zabor” bezala ezagututako gunetatik transkribatutako proteinarik kodetzen ez duten milaka RNA ez-kodetzaile (ncRNA) detektatu dira, genomen inguruko ikuspegi proteozentrikoa alboratuz eta RNA ez-kodetzaileak, bereziki luzeak (long non-coding RNA, lncRNA), ikertzaileen fokuan jarri. Era berean, azken ikerketek geneen adierazpenerako ezinbestekoak diren transkripzio- eta itzulpen-prozesuen erregulazioak duen garrantzia ere agerian jarri dute. Erregulazio-mekanismo nagusietako bat DNAn, RNAn eta proteinetan aurkitu diren marka biokimiko itzulgarriek osatzen dute; eta horien ikerketak epigenomika, epitranskriptomika eta epiproteomika izeneko biologiaren atal berrien sorrera ekarri du. Hala ere, ikerketa gehienak epigenoma eta epiproteomaren inguruan egin direnez, marka horien ezarpenak RNAn duen eraginak ezezaguna izaten jarraitzen du. Emaitza hauek tarteko, zalantzarik gabe RNAn biologiaren esparruan galdera asko dago oraindik erantzuteko. Hori dela eta, berrikuspen honetan aipatutako RNAn biologiaren bi esparru berrietan fokuratu gara, horien inguruan ezaguna dena jasoz eta giza gaixotasunekin, zehazki leuzemia mieloide akutuarekin (Acute myeloid leukemia-AML), duten harremana laburbilduz. Oraindik alor ezezagunak izanik, ikertzaileek tamaina eta konplexutasun handiko erronka dute aurrean RNAn biologiaren mundu ilun hau argitu ahal izateko eta emaitza hauek arlo klinikora bideratzeko.

Gako-hitzak: RNA, lncRNA, epitranskriptoma, AML

Abstract

The development of Next Generation Sequencing (NGS) technologies has made scientists radically change their vision about the genome, transcriptome and proteome. Massive DNA and RNA sequencing analyses have detected thousands of novel non-coding RNAs (ncRNAs) transcribed from genome regions known earlier as “junk DNA”. These results have led scientists to put aside the proteocentric view of genomics and have highlighted the relevance of non-coding transcripts, especially of long non-coding RNAs (lncRNAs). Besides, recent research reveals the importance of regulation of transcription and translation processes, which are essential to gene expression. One of these principal regulatory mechanisms is based on the reversible biochemical modifications found in DNA, RNA and proteins and their research have led to new biological mechanisms called epigenomics, epitranscriptomics or epiproteomics. However, most of this research has been

Narrea Gimenez-Camino, Ane Amundarain, Xabier Agirre

conducted on DNA and proteins, and thus, the biological effect of these modifications in RNA remains unknown. Considering this, there are many questions to be answered in the context of RNA biology. In this review we will focus on the knowledge about the biology of lncRNAs and epitranscriptome, as well as their link to human diseases, in particular with Acute Myeloid Leukemia (AML). Undoubtedly, scientists have a great challenge to decipher the mysterious world of RNA biology and be able to transfer the results obtained in this area to the clinical practice of human tumors and diseases.

Keywords: RNA, lncRNA, epitranscriptome and AML

Bidalia: 2018ko abenduaren 26an.

Onartua: 2019ko apirilaren 15ean.

<https://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2019.220>

1. Sarrera

Biologia zelularren eta molekularren alorrean oinarritako erronketako bat giza genomaren elementu funtzionalen identifikazioan aurrerapauso trinkoak egitea da. Orokorki, giza genoma bi elementu mota nagusitan bereiz daiteke; alde batetik, gene modura adierazten diren eta transkripzio- eta itzulpen-prozesuen ondoren proteina ematen duten elementu edo geneetan, eta bestetik, gene horien erregulatzailerik modura jokatzen duten elementuetan. Jakinik proteinak zirela azken finean zelularen barruko funtzioak burutzen zituztenak, hasiera batetik genoma ikertzen zuten ikertzaileen artean genomaren ikuspegi proteozentrikoa zabaldu zen, gerora biologia zelularren dogma nagusietako bat izan dena: "Gene bat - proteina bat". Horrela, fokua proteinak kodetzen dituzten geneetan jarri zen, eta gene kodetzailerik identifikatu ez zen genomaren atalak "DNA zabor" bezala kontsideratu ziren. Zentzu horretan, 2003. urtean burututako Giza Genoma proiektuari esker giza genomako proteina-kodetzailerik gene kopurua zehaztasun handiz finkatzea lortu zen genoma osoa sekuentziatu ondoren (1). Hala ere, azken urteetan errendimendu altuko teknologien garapen ikaragarriak (errendimendu altuko DNA eta RNA sekuentziazioak) orain arteko genomaren ikuspegi proteozentrikoa zalantzan jartzea eragin du. Plataforma horiek RNAREN transkripzioa modu global batean aztertzea ahalbidetu dute, genomaren % 90 inguru transkribatzen dela frogatuz. Harrigarriki, portzentaje horretatik % 2 bakarrik dagokie proteinak kodetzen dituzten geneei, genomatik transkribatzen diren RNA ez-kodetzailerik (ncRNA) ugaritasuna eta aniztasuna azaleratuz eta horiek zelularen identitate eta funtzioan izan dezaketen eragin zuzena azpimarratuz (2).

Baina zelularen biologiaren konplexutasuna ulertzeko zelulan ZER adierazten den jakitea ez da nahikoa, NOLA eta ZENBAT adierazten den ere jakitea ezinbestekoa baita. Hain zuzen, geneen adierazpena kontrolatzen duten bi mekanismo nagusiak DNA genomikotik RNARAKO **transkripzioa** eta RNATIK proteinarako **itzulpena** dira. Prozesu horiek maila ugaritan erregulatzen dira; horrela zelulak inguruko estimulu ezberdinei erantzuten die une bakoitzean behar dituen elementu zehatzen adierazpena erregulatuz. Erregulazio hori mekanismo ezberdinen bidez egiten bada ere, DNAN, RNAN eta proteinetan ezartzen diren marka biokimiko itzulgarri desberdinek garrantzi handia dute prozesu honetan. Marka horietako batzuk, esaterako DNAREN metilazioa eta proteinen fosforilazioa edo ubikitinazioa, sakonki ikertu dira zelularen barruan ezinbesteko funtzioak dituztela erakutsiz. Zehazki, marka horiek ez dute DNAREN, RNAREN edo proteinen sekuentzian eraginik, baina erabakigarriak dira elementu horien patua ezartzerakoan. Gaur egun erraza da DNA genomikoan zehar agertzen diren aldaketa biokimiko itzulgarri ezberdin hauek, epigenoma bezala ezagutzen duguna, bereiztea eta aztertzea. Antzekoa gertatzen da epiproteomarekin ere, hau da, zelula espezifikoaren proteinen itzulpen ondorengo aldaketan analisiarekin. Bi alor nagusi horiek, epigenomikak eta epiproteomikak, eragin izugarria izan dute zelulen seinaleztapena, geneen erregulazioa eta minbiziaren biologia ulertzeko garaian. Alabaina, DNA eta proteinen bitartean dagoen biologia, RNAREN mundua, ulertzeko ahalegin handiak egiten ari dira ikertzaileak gaur egun. Azken urteetan, 100 aldaketa kimiko baino gehiago antzeman dira RNAN, gehiengoak RNA ez-kodetzailerik aurkitu diren arren, (bai RNA erribosomikoan (RNAR), RNA transferentziazkoan

(RNAt) edo RNA nuklear txikietan (snRNA-n)), RNA mezulariaren (RNAm) prozesamendu egokia (itzulpena eta moztitsasketa) burutzeko ere oso garrantzitsuak direla ikusi da (3). Horrela, 2012. urtean, lehen aldiz epitranskriptoma hitza sortu zen, RNAREN aldaketa biokimikoak izendatzen zituena. Alegia, epitranskriptomak RNA molekulen konposizio kimikoan gertatzen diren aldaketa biokimikoak aztertzen ditu, RNAREN funtzioa edo egonkortasuna aldatzeko potentziala dutenak eta funtsezkoak izango direnak (4).

Azterketa honetan minbiziaren inguruko ikuspegi proteozentrikoaz haratago joan nahi genuke, gene ez-kodetzaile hauek eta haien adierazpenaren erregulazioak tumoreen garapenean izan dezaketen garrantzia azpimarratuz. Erregulazio hori maila ezberdinetan eman daiteke eta esan bezala protagonista ugarirengan izan dezake eragina. Lan honetan, alde batetik, RNA ez-kodetzaile luzeen (lncRNA) ezaugarri nagusiak eta minbiziaren garapenean horiek duten garrantzia laburbiltzen saiatuko gara. Izan ere, gaur arteko emaitzek tumore solido zein hematologikoen garapenean hainbat RNA ez-kodetzaile luzeak izan dezaketen paper kritikoa azpimarratu dute. Bestalde, epitranskriptomaren alorra ere pil-pilean dagoen garai honetan, zientzialariek interes handia dute RNA molekulatan dauden aldaketa biokimikoek izan dezaketen garrantziaren ikerketan. Orain arte RNAn aldaketa kimiko ugari deskribatu badira ere, gaur egun N⁶-metiladenosinaren (m⁶A) inguruan lortzen ari dira aurrerapauso handienak, aldaketa horrek RNA elementuen egituraren eta adierazpenean eragin zuzena duela ikusi baita (5). Adibide modura, RNA ez-kodetzaile luzeak eta epitranskriptomak (m⁶A aldaketak) leuzemia mieloide akutuen (acute myeloid leukemia, AML) garapenean izan dezaketen paper garrantzitsua berrikusiko dugu. Leuzemia mieloide akutua helduengan agertzen den jatorri mieloideko minbizi ohikoena da, bere ezaugarri nagusia hezur-muinean eta odolean gertatzen den zelula leuzemiko heldugabeen pilaketa izanik. Horren prebalentzia dela-eta, minbizi hematologikoen alorrean gehien ikerturiko tumoreen artean dago eta, ondorioz, RNA ez-kodetzaile eta epitranskriptomikaren alorrean aurrerapen esanguratsuak burutu dira azkenaldian AMLaren testuinguruan (6).

2. RNA ez-kodetzaile luzeak (long non-coding RNA, lncRNA)

Orokorki, RNA ez-kodetzaileak zelularen barruan proteinarik kodetzen ez duten transkripto genikoak dira. Horien gehiengoa aspalditik ezagunak diren eta zelularen barruan maila altuan adierazten diren “housekeeping” RNA ez-kodetzaileek osatzen dute, zeinetan RNAm-aren itzulpenerako ezinbestekoak diren RNAr eta RNAt, RNAREN moztitsasketarako ezinbestekoak diren RNA nuklear txikiak (snRNA) eta RNAREN eraldaketan parte hartzen duten RNA nukleolar txikiak (snoRNA) aurki ditzakegun (7). Hala ere, “housekeeping” RNA kategorian sartzen ez diren RNA ez-kodetzaile mota ugari identifikatu dira, horiek sailkatzeko irizpide nagusia tamaina izanik: RNA ez-kodetzaile laburrak (<200 bp) eta RNA ez-kodetzaile luzeak (>200 bp). Berriki, geneen adierazpenean eta gaixotasun ugariren garapenean funtzio garrantzitsuak dituzten RNA ez-kodetzaile labur ugari deskribatu dira (small ncRNA). Azken ikerketek RNA ez-kodetzaile laburren dibertsitatea azpimarratu dute, kategoria horren barnean klase ugari RNA ez-kodetzaileak bereiziz (mikroRNA, siRNA, piRNA...) (7). Horien artean, mikroRNAk dira orain arte gehien ikertu direnak eta minbiziaren testuinguruan tumore mota askotan miRNA horien adierazpenean asaldurak aurkitu dira, tumoreen garapenean duten funtzioa azpimarratuz (8).

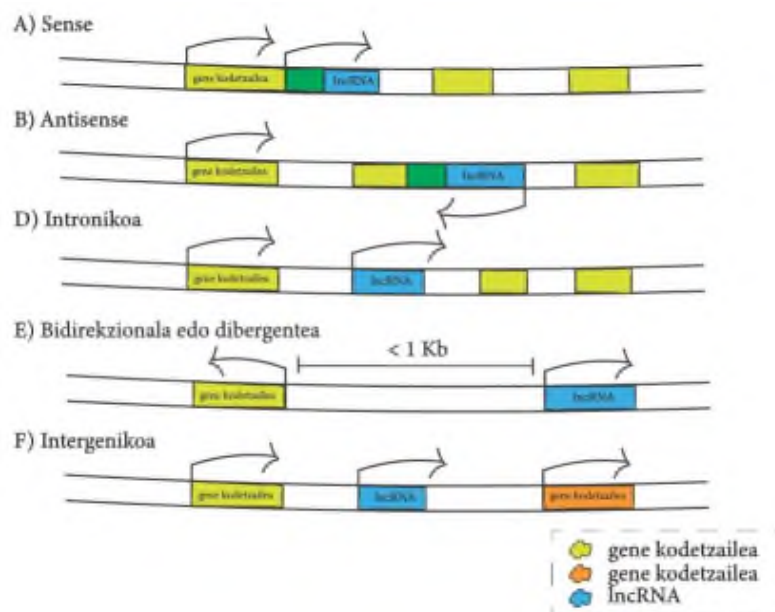
Bestalde, RNA ez-kodetzaile luzeen (lncRNA) kategoriak 200 bp baino luzeagoak diren transkripto ez-kodetzaile guztiak biltzen ditu. lncRNAek ez dute 100 aminoazido baino luzeagoa den irakurketa irekiko sekuentziarik (ORF, open reading frame), orokorrean ez dute kodoi kontserbaturik eta ez dute homologiarik proteina datu-baseekin. Hori dela-eta, lncRNA hauen potentzial kodetzailea oso baxua da (7, 9). Baina pizten duten interesa ez dago proteinak kodetzeko duten gaitasunaren baitan, RNA molekula modura funtzionalak direla aurkitu izanaren baitan baizik. lncRNA funtzional edo RNA gene hauek klase modura definitzen dituzten hainbat ezaugarri komun partekatzen dituzte: alde batetik, kromatina-mailan transkribatzen diren DNA geneen marka epigenetiko berak dituzte, H3K4me3 (3. histonako 4. lisinaren trimetilazioa) promotorean eta H3K36me3 (3. histonako 36. lisinaren trimetilazioa) genearen gorputzean zehar, RNAm-aren antzera lncRNA gehien transkripzioa RNA polimerasa II-k egiten du, 5' muturrean txapela dute, % 40k 3' muturrean poliA

isatsa dute eta gehienek introiak dituzte, moztitsasketa alternatiboa ohikoa izanik. Azkenik, haien adierazpena transkripzio-faktore ezagunen bidez erregulatua eta ia eksklusiboki ehun espezifikoa izan ohi da (7, 10).

3. lncRNAen sailkapena eta funtzionaltasuna

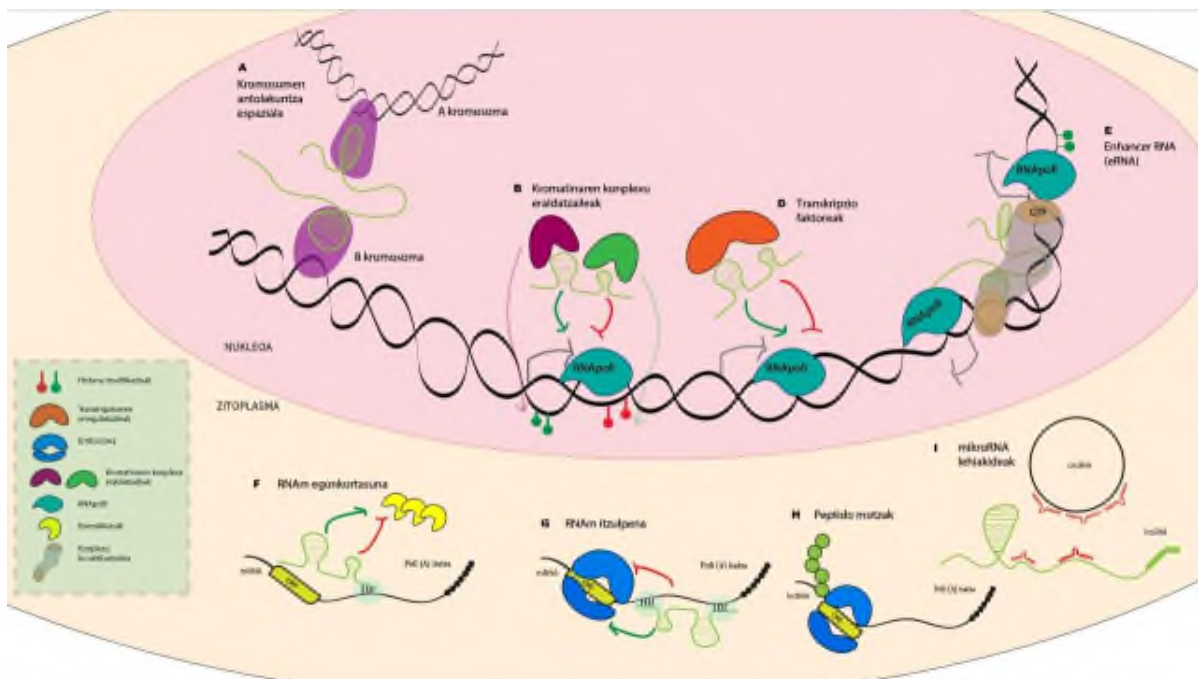
lncRNAen taldean ezaugarri ezberdineko RNA klase ugari aurki daitezkeenez, haien sailkapenerako terminologia konplexua garatu da (9). Orokorrean, kontserbazio urria dutela eta funtzio oso ezberdinak bete ditzaketela kontuan izanda, sailkapenerako gehien erabilitako metodoa haien kokapen genomikoan oinarritzen da. Sailkapen horren arabera, lncRNAk kategoria orokor hauetan sailka daitezke: (A) "sense", harizpi bereko beste transkripto baten exoi batekin edo gehiagorekin gainezartzen direnak; (B) "antisense", aurkako harizpiko beste transkripto baten exoi batekin edo gehiagorekin gainezartzen direnak; (D) intronikoak, beste transkripto baten introi batetik eratorriak; (E) bidirekzional edo dibergenteak, promotorea aurkako harizpiko beste transkripto batekin partekatzen dutenez korregulatuak direnak, eta, azkenik, (F) intergenikoak, beste bi geneen artean era independentean aurkitzen direnak (**1. irudia**) (7, 11). Azken horiek interes berezikoak dira transkripzio aktiboko marka historikoak erakusten dituztelako, zelularen barruan funtzionalak direla iradokiz. Izatez, hainbat ikerketak zelularen oinarritzko bidezidorretan duten inplikazioa erakutsi dute, minbiziaren garapenean izan dezaketen garrantzia azpimarratuz (12).

Era berean, lncRNAen funtzio nagusia geneen adierazpena kontrolatzea denez (9), horretarako erabiltzen duten mekanismoaren arabera sailka daitezke, *cis* eta *trans* moduan jokatzen duten molekulak bereiziz. *Cis* motako lncRNAk transkripzio-gunean bertan betetzen dute beren funtzioa, inguruko geneen adierazpena erregulatuz. Adibide modura, orain arte gehien ikertu den *XIST* lncRNA daukagu, bi X kromosometako baten inaktibazioarako ezinbestekoa dena. Zehazki, *XIST* transkripto X kromosoma inaktibotik transkribatzen da, kromosoma horri berari lotzean bere inaktibazio epigenetikoa martxan jarriz (13). Aldiz, *trans* motakoek geneen adierazpena genoma mailan erregulatzen dute, beren funtzioa ez baitute transkripzio-gunean bertan burutzen. *HOTAIR* lncRNA erregulazio mota horren adibide garbia da, 12. kromosoman kokatutako *HoxC* klusterretik adierazten baita, 2. kromosoman aurkitzen den *HoxD* klusterra erregulatzeko (14).



1. irudia: lncRNA mota ezberdinak genomatik kokapeneraren arabera, bost kategoriatan sailkatzen dira: (A) "sense", (B) "antisense", (D) intronikoak, (E) bidirekzional edo dibergenteak eta (F) intergenikoak.

Orain arte identifikatutako lncRNAen kopuru handiak eta haien heterogeneotasunak zelularen barruan ezinbesteko funtzio ugari bete ditzaketela adierazten du. Alor honetan burututako ikerketek erakutsi dute orokorrean lncRNAen funtzio nagusia geneen adierazpena erregulatzeko dela. Horretarako mekanismo nagusia genomaren gune konkretuetara kromatina eraldatzen duten konplexuak (geneen adierazpena erregulatzeko duten proteina konplexuak) bideratzeko da (15). Konplexu horiek geneen adierazpena kontrolatzen dute epigenetikoki, hau da, geneak adieraztea edo isilaraztea eragiten dute horretarako marka espezifikoak ezarri edo kenduz dagoen geneei. Marka horiek zelula bat bereiztean zelula alabetara pasatzen direla ikusi da, nahiz eta ez dagoen oso argi nola gertatzen den. Hala ere, lncRNAek beste hainbat funtzio betetzen dituzte zelularen nukleo eta zitoplasman (**2. irudia**), besteak beste, DNAREN toleste eta isolamenduaren erregulazioa, RNAREN transkripzio, moztitsasketa, itzulpen eta egonkortasunaren erregulazioa, egitura azpinuklearren antolakuntza, proteinen lokalizazioa egitura zelular jakinetara eta mikroRNAen lotura hauen funtzioa kontrolatzeko. Era berean, lncRNA batzuek peptido motzetera itzul daitezkeen ORF txikiak kodetu ditzakete (7).



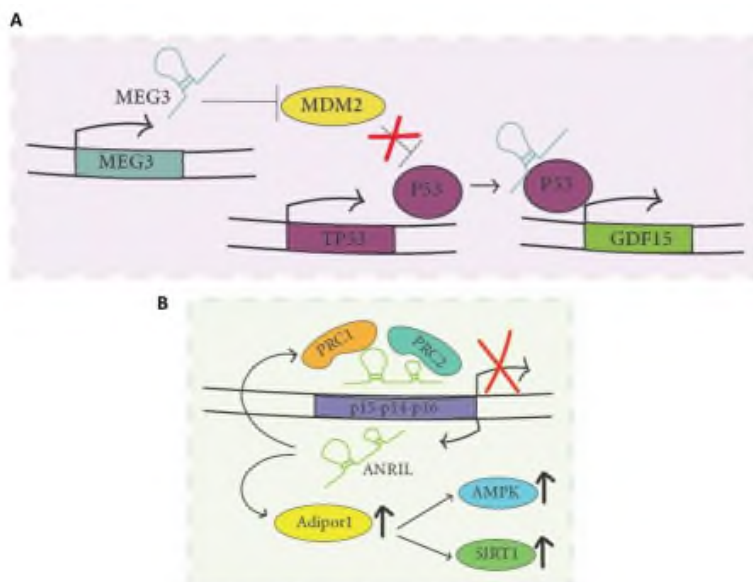
2. irudia: lncRNAen funtzioak. Alde batetik lncRNA nuklearrek geneen adierazpena kontrolatu dezakete: (A) Kromosomen antolakuntza espazialean eraginez, (B) kromatinaren konplexu eraldatzaileak genomaren gune konkretuetara bideratuz, (D) transkripzio-faktoreen jardura erregulatuz, eta (E) geneen adierazpena areagotuz "enhancer" RNA (eRNA) modura jokatzean. Bestalde, lncRNA zitoplasmatikoek RNAm-aren adierazpena erregulatu dezakete: (F) RNAm-aren egonkortasuna erregulatuz, (G) RNAm-aren itzulpena erregulatuz, (H) lncRNA batzuek peptido motzetera itzul daitezkeen ORF kodetuz eta (I) mikroRNAekin lehiatuz beren ituei lotzeko. (38)-ko 1. iruditik eraldatua.

4. lncRNAen erregulazioa eta minbizian duten papera

lncRNA ugari deskribatu dira giza gaixotasunen garapenarekin erlazionatuta, bereziki minbiziaren testuinguruan. Zehazki, hainbat tumoretan onkogene, gene tumore-supresore eta eraldaketa metastatikoaren gidari diren lncRNAk deskribatu dira, horien desregulazioak gaixotasunaren garapenean duen garrantzia azpimarratuz. lncRNAen adierazpen akastun hori gene kodetzaileen kasuan bezala alterazio genomikoen, erregulazio epigenetikoaren, transkripzio-faktoreen edo egonkortasunaren eragina duten faktoreen jardueraren ondorioa izan daiteke. Hau da, lncRNAek gene kodetzaileen adierazpena erregulatu ahal duten bezala, haiek ere zorrozki erregulatuak dira, orain arte zelularen barruko prozesuen erregulazioaren inguruan jakina zenari konplexutasun-maila

berri bat gehituz (7). Horren adibide garbiak *MEG3* (tumore-supresorea) eta *ANRIL* (onkogenea) lncRNAk dira.

MEG3 *Maternally expressed gene 3 (MEG3)* tumore-supresore modura deskribatutako lehen lncRNA da (**3A. irudia**). Minbizi mota ugarietan *MEG3*aren adierazpena era adierazgarrian murrizten dela deskribatu da; hala nola garuneko hainbat tumoretan, gibel, bular, giltzurrun, birika eta prostatak minbizietan, baita mieloma anizkoitza, sindrome mielodisplasia eta AML bezalako minbizi hematologikoetan ere (7, 16). AMLaren testuinguruan *MEG3*aren adierazpen murriztua eta promotorearen hipermetilazioa gaixo hauen pronostiko txarreko adierazle modura deskribatu dira (17). Zehazki, *MEG3*ak tumoreen garapena galarazteko p53 proteina tumore-supresore ezagunaren menpekoak diren zein p53rekiko independenteak diren bidezidor zelularrak aktibatzen dituela deskribatu da. Alde batetik, p53 degradatzen duen MDM2 proteinaren mailak murrizten ditu, p53 egonkortuz eta degradaziotik babestuz. Gainera, p53 proteinaren mailak igo, p53 menpeko transkripzioa aktibatu eta p53 bere gene ituen promotoreetara lotzeko gaitasuna handitzen du. Izatez, *MEG3*aren gainadierazpen ektopikoak p53ren pilaketa eragiten du, zelulen proliferazioa galaraziz. Azkenik, retinoblastomaren (RB) bidezidorra, eta ondorioz, zelulen proliferazioa erregulatzen dituela deskribatu da (16). Orotara, *MEG3*ak giza zelulak minbizi bihurtzetik babesten ditu.



3. irudia: AMLen eragin tumore-supresorea edo onkogenikoa duten lncRNAen funtzioen irudikapen eskematikoa. **(A)** *MEG3* lncRNA tumore-supresorearen p53 menpeko funtzioak. Alde batetik, *MEG3* p53 degradatzen duen MDM2 proteinaren mailak murrizten ditu, p53 egonkortuz eta degradaziotik babestuz. Gainera, p53 proteinaren mailak igo, p53 menpeko transkripzioa aktibatu eta p53 bere gene ituen promotoreetara lotzeko gaitasuna handitzen du. **(B)** *ANRIL*en funtzio onkogenikoa. *ANRIL* INK4 kluster tumore-supresorearekiko "antisense" transkribatzen da eta klusterra isilarazten du Polycomb konplexuak (PRC1 eta PRC2) bertara bideratuz. Gainera, AMLan ematen den *ANRIL*en gainadierazpenak AdipoR1 hartzailea gainadierazten du, zeinak zelularen seneszentzia eta metabolismoa erregulatzen duten AMPK eta SIRT1en adierazpena sustatzen duen ondorio onkogenikoekin. (7)-ko 2. iruditik eraldatua.

ANRIL *Antisense Non-coding RNA in the INK4 Locus (ANRIL)* edo *CDKN2B-AS1 p15INK4b-p14ARF-p16INK4a* klusterrarekiko "antisense" transkribatzen den funtzio onkogenikodun lncRNA da (**3B. irudia**). Kluster honetako INK4 proteinek funtzio tumore-ezabatzaile garrantzitsua dutela deskribatu da. Zehazki, p15 eta p16k zelulen proliferazioa bultzatzen duten CDK4 eta CDK6 ziklina menpeko kinasak inhibitzen dituzte. Aldiz p14ARFk, *MEG3*aren kasuan bezala, MDM2 proteinaren mailak murrizten ditu p53 egonkortuz (18). Proteina horiek garapen normalean zehar ez dira adierazten eta zahartzaroan edo estimulu onkogenikoen ondorioz bakarrik aktibatzen dira. Hain zuzen, lokus horren adierazpena Polycomb konplexu errepresiboek (PRC1 eta PRC2) zorrozki kontrolatzen dute, baldintza normaletan kluster osoa isilaraziz. *ANRIL* lncRNA Polycomb konplexuak kluster honetara

bideratzeko ezinbestekoa dela erakutsi da. Era berean, *ANRIL*aren isilarazpenak Polycomb konplexuen lotura blokeatzen du, *INK4* proteinen adierazpena areagotuz eta zelulen proliferazioa blokeatuz (18, 19). *AML*aren kasuan, *ANRIL*aren adierazpena areagotuta dagoela ikusi da. Gainadierazpen horrek ondorio onkogeniko nabarmenak ditu; izan ere, *ANRIL*ak leuzemiaren garapena eragin dezake, *INK4* klusterraren adierazpena eta zelulen seneszentzia murriztuz, horien proliferatzeko gaitasuna areagotuz eta zelularen metabolismoa erregulatuz (20). Zehazki, *ANRIL*aren gainadierazpenak glukosaren metabolismoan zuzenean inplikaturik dagoen AdipoR1 hartzailea (adiponektina hartzailea 1) gainadieraztea eragiten du. Horrek, era berean, leuzemiaren tratamenduan iturri garrantzitsuak diren eta zelularen seneszentzia eta metabolismoa erregulatzen duten AMPK eta SIRT1aren adierazpena sustatu eta ondorio onkogenikoak eragiten ditu (21).

Zalantzarik gabe, emaitza hauek minbiziaren garapenean lncRNAek duten paper kritikoa deskribatzen dute, alor honetan haien ikerketak duen interesa azpimarratuz. Ildo horretatik, lncRNA identifikazioak eta orain arte ikertutakoek zelularen barruan funtzio garrantzitsuak betetzen dituztela ezagutzeak orain arteko genomak, transkriptomak eta gene-adierazpenaren erregulazioaren inguruko ikuspegi aldizkaria eragin du. Lehen emaitza hauek etorkizunean aurkikuntza zirrargarri ugari egingo direla aurreikusten badute ere, oraindik lncRNA hauen ikerketaren hastapenetan gaude eta ikerketa asko dago egiteko. Hasteko, lncRNAen eta haien adierazpen-patroien identifikazio eta anotazio sistematikoa eta publikoa behar da. Orain arte identifikatutako lncRNA kopurua oso handia bada ere, haien adierazpena oso ehun- eta baldintza-espezifikoak diren, ehun ezberdinetan eta zelula-estimulu ezberdinen aurrean jartzean (gaixo/osasuntsu, farmakologikoki tratatua/kontrola...) adierazten diren lncRNAen deskribapena ezinbestekoa da. Horrez gain, gene kodetzailerik bezala, lncRNAek ere transkripto ezberdinak eman ditzakete mekanismo ezberdinen ondorioz, transkripto horien guztien identifikazioa eta haiengan eragiten duten mekanismoen ezagutza beharrezkoa izanik. Era berean, lncRNAek zelulan betetzen dituzten funtzioak ezagutzeko ezinbestekoa da ikerketa funtzionalak egitea.

Giza gaixotasunei dagokionez, horietan identifikatutako lncRNAk haien diagnostiko goiztiarrerako biomarkatzaile gisa, pazienteen pronostikorako edo gaixotasun horiei aurre egiteko iturri terapeutiko gisa erabili daitezkeela frogatzen duten ikerketak ezinbestekoak dira (7). Zentzu horretan, klinikara eramatea lortu den lehen lncRNA prostatako minbiziaren detekzio goiztiarrerako erabiltzen den *PCA3* (Prostate Cancer Antigen 3) lncRNA da. *PCA3*aren adierazpena prostata-espezifikoak dira, eta prostatako ehun osasuntsuekin alderatuta, prostatako tumoreen % 90 baino gehiagotan haren adierazpena 60-100 aldiz handituta dagoela ikusi da. *PCA3*aren funtzioa ezezaguna den arren, biomarkatzaile gisa duen potentziala ikusita gertuko *PCA3*aren detekzioan oinarritzen den prostatako minbiziaren diagnostikorako test klinikoa garatu da (ProgenSA *PCA3* urine test); gaur egun errutinazko test modura erabiltzen da bere sentikortasun altuagatik eta erraz egin daitezkeen proba kliniko bat delako (9, 22). Beste zenbait minbizitan ere diagnostikorako zein pronostikorako baliagarriak izan daitezkeen lncRNAk identifikatu dira, baina oraindik ikerketa gehienak maila preklinikoan burutu direnez, paziente kopuru handiekin egindako azterketa kliniko kontrolatuak beharrezkoak dira emaitza itxaropentsu hauek arlo klinikora eramateko (9).

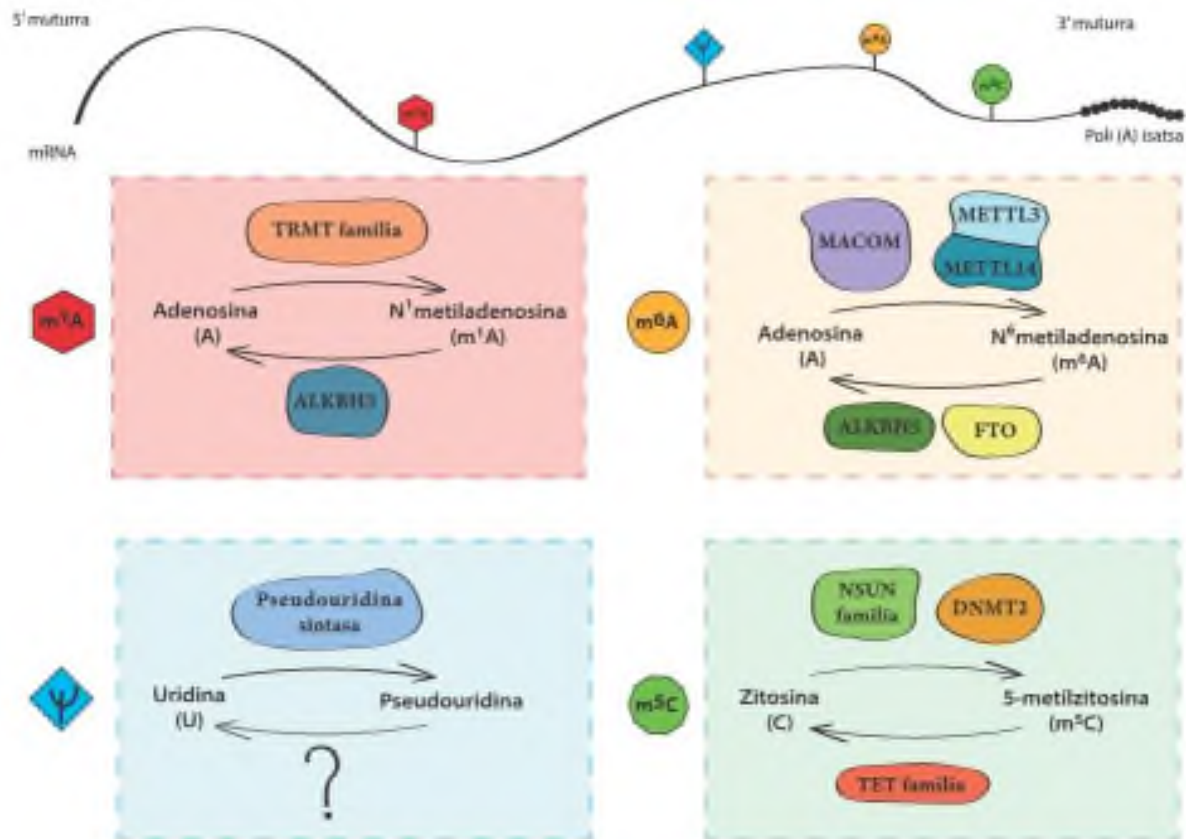
Era berean, RNAi oinarritutako terapien garapena oraindik hastapenetan badago ere, lncRNA ugari minbiziaren garapenarekin duten harreman estuak eta horietako askok zelula espezifikoetan duen adierazpenak ikerketa-alor ezin interesgarriagoa bihurtzen dute minbiziaren aurkako borrokan terapia zuzenduen garapenerako (23).

Horrez gain, azken ikerketek lncRNAen adierazpena epitranskriptomikoki ere erregulatuta dagoela erakutsi dute, transkriptoma osoan zeharreko ikerketei esker milaka lncRNAtan marka epitranskriptomikoak aurkitu baitira (24). Zalantzarik gabe, harreman estua dago RNAren biologikaren bi alor horien artean, horien ikerketak duen interesa azpimarratuz.

5. Epitranskriptomika

Orain gutxi arte, zelulen informazio biologikoa DNAtik eratorritako kode genetikoaren barruan zegoela uste zen. Baina, azken urte hauetan ikertzaileek epitranskriptomikaren arloan jarri dute fokua, RNAren modifikazio kimikoetan; izan ere, aldaketa horiek transkripzio ondorengo prozesu

guztietan eragina dutela ikusi da, azkenik proteinen sintesiaren dibertsifikazioan eraginez (25). RNAREN modifikazio guztien artean, RNA eukariotoaren metabolismoan eta funtzioan eragina duten batzuk aurkitu dira, besteak beste, N⁶-metiladenosina (m⁶A), 5-metilzitosina (m⁵C), uridinaren (U) isomerizazioa pseudouridinara (ψ) edo N¹-metiladenosina (m¹A) (**4. irudia**), modifikazio hauek batez ere, RNAm eta lncRNA bezalako RNA ez-kodetzaileetan agertzen direlarik. RNAREN ezaugarri bereziak direla-eta, (bizi laburra, oso egituratua, gune zelular ezberdinen artean mugikorra), RNA mailako erregulazio hau oso sentikorra eta dinamiko delako ikusi da. Zehazki, modifikazio bakoitzak bere efektua mekanismo ezberdin baten bidez lortzen duela deskribatu da, baina testuinguruaren arabera mekanismo horiek desberdinak izan daitezke. Gainera, modifikazio horietako batzuk oso dinamikoak dira, zelulari ingurunekeko estimuluei era azkarrean erantzutea ahalbidetuz (26).

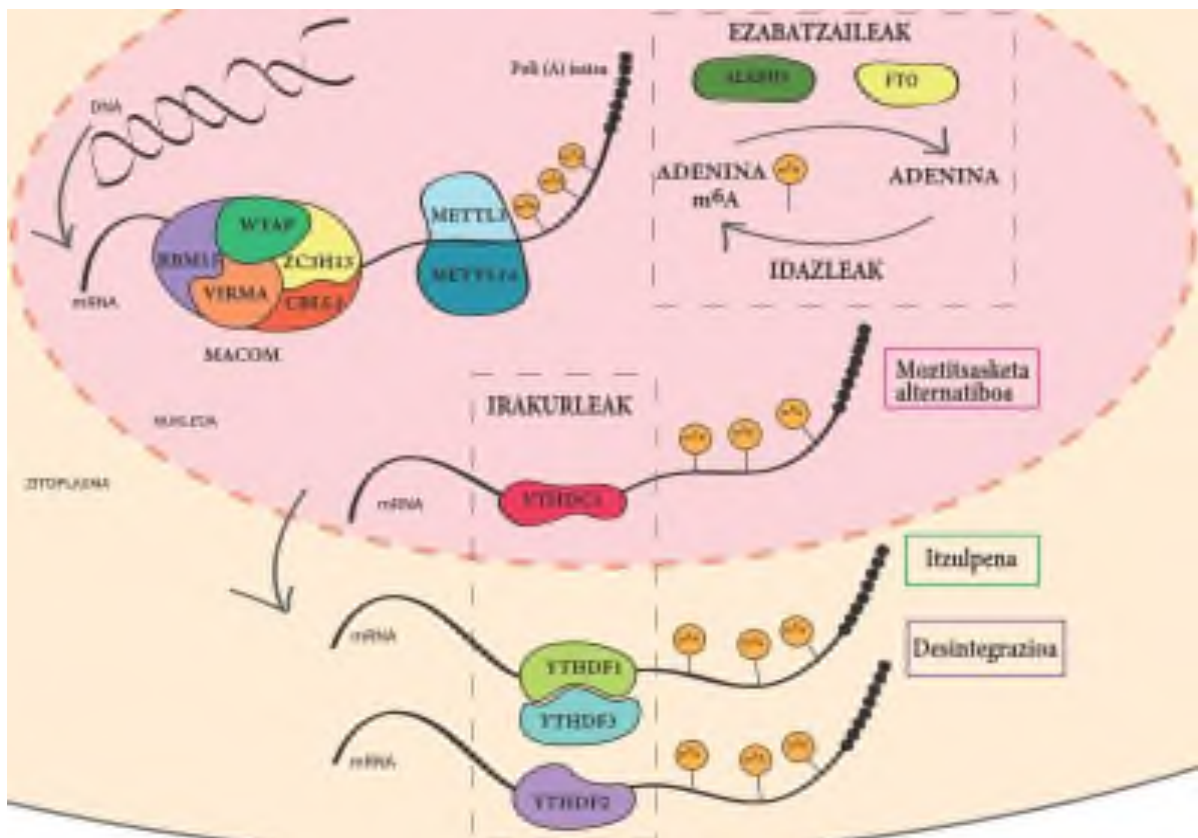


4. irudia: RNAREN modifikazio kimiko ezagunen eta horien proteina idazle zein ezabatzaileen eskema. Agertzen diren modifikazio kimikoak N¹-metiladenosina, N⁶-metiladenosina, uridina (U)-pseudouridina eta 5-metilzitosina dira.

Ondorengo hauek dira RNAREN, eta bereziki lncRNAEN modifikazio epitranskriptomiko nagusiak:

N⁶-metiladenosina, aldaketa epitranskriptomiko nagusi eta ugarietako bat da (25) eta GAC sekuentzian, adenosinaren 6. nitrogenoan metil talde baten ezarpenean datza (m⁶A) (26-28) (**5. irudia**). Giza transkriptoen % 25ean baino gehiagotan 10.000 m⁶A aldaketa baino gehiago ikusi dira, eta ez hori bakarrik, aldaketa horiek 7.000 giza gene ezberdinetan gertatzen direla ikusi da. Zelulek aldaketa horren bidez, RNAREN metabolismoa eta itzulpena azkartzen dute, aldaketa hori irakurtzeko gai den proteina espezifikoren bat dagoen bitartean, noski. Hortaz, m⁶A edo bestelako aldaketak irakurtzeko gai diren proteinen identifikazioan eta karakterizazio funtzionalean dago gakoa; izan ere, proteina horiek markaturiko RNA horren patua zein izango den erabakiko baitute, amaierako RNA ez-kodetzaileen edo proteinen sintesia erregulatuz (27). Hainbat proteina ezberdin aurkitu dira m⁶A aldaketaren idazle, irakurle eta ezabatzaile gisa parte hartzen dutenak. METTL3 entzima izan da lehena, metiltransferasa funtzioa du eta funtsezko proteina bezala deskribatu da m⁶A aldaketa idazteko garaian. Horri, METTL14 entzima gehitu zaio, horrela METTL3rekin batera idazle konplexu bat osatuz (28). m⁶A markaren idazle konplexuaren aktibitatea MACOM izeneko

beste konplexu batek erregulatzen du, WTAP, VIRMA, CBLL1, ZC3H13 eta RBM15 proteinez osatuta (6). Aldi berean, m⁶A marka espezifikoak identifikatzen duten proteinak deskribatu dira, irakurle moduan ezagutzen direnak, YTH familiakoak (YTHDC1-2 irakurle nuklearrak eta YTHDF1-3 irakurle zitoplasmatikoak). Proteina horiek m⁶A marka funtzionala den edo ez erabakitzen dute, hau da, m⁶Aren funtzio biologikoaren erantzuleak dira. Oraindik proteina horien inguruan ikerketa gutxi burutu bada ere, YTH familiako proteinek RNAREN metabolismoko pauso ugari hartzen dutela deskribatu da. Esaterako, YTHDF1 eta 2 irakurle zitoplasmatikoek RNAm-aren itzulpena sustatu eta RNAm-aren egonkortasuna erregulatzen dute hurrenez hurren (29, 30). Aldiz, YTHDC1 irakurle nuklearra ezinbestekoa da preRNAm-aren moztitsasketa alternatiboa era egokian burutzeko (30). Moztitsasketa alternatiboaren erregulazioa RNAm-aren degradazioarekin zuzenki erlazionatuta dagoenez, m⁶Ak RNAm-aren egonkortasunean eragin zuzena duela ikusi da, horren adierazpen normalerako beharrezkoa izanik (27). Bestalde, m⁶A aldaketa dinamikoa eta itzulgarria dela ikusi da, FTO eta ALKBH5 demetilasek izanik marka hau kentzearen erantzule zuzenak (28).



5. irudia: m⁶A modifikazioa eta horrek RNAREN adierazpenean duen eginkizuna. m⁶A modifikazioa METTL3 eta METTL14 metiltransferasek osatutako konplexu katalitikoak ezartzen du, eta aitzitik, marka epitranskriptomiko hau FTO eta ALKBH5 proteina demetilasek ezabatzen dute. MACOM konplexua WTAP, RBM15, VIRMA, ZC3H13 eta CBLL1 proteinez osatuta dago eta METTL3/14 konplexuaren aktibitatea erregulatzen du. Aldi berean, YTH familiako proteinak m⁶A markaren irakurleak dira.

Nukleoan YTHDC1 proteina irakurleak preRNAREN moztitsasketa alternatiboa suspertzen du. Zitoplasman, aldiz, RNAREN itzulpena YTHDF1 eta YTHDF3 proteinek estimulatzen dute, eta YTHDF2k, aldiz, RNAREN egonkortasuna erregulatzen du.

Orain arte ezagutzen den m⁶A marken gehiengoa RNAm-an aurkitu bada ere, funtzio zelular ezagunak dituzten lncRNAetan ere detektatu dira berriki. Esaterako, RNAm-aren transkripzioa eta moztitsasketa erregulatzen duen *MALAT1* lncRNA (Metastasis Associated lung adenocarcinoma transcript 1) hainbat m⁶A gune aurkitu dira, *MALAT1* transkriptoaren bigarren mailako egitura, eta ondorioz funtzioa, mantentzeko ezinbestekoak direnak (31). Era berean, *XIST* RNA ez-kodetzailerik nuklearrean ere m⁶A gune ugari identifikatu dira, eta YTHDC1 proteina gune horietara batzea ezinbestekoa da X kromosoma baten isilarazpena era egokian burutzeko (29). Zalantzarik gabe, emaitza hauek m⁶A markaren garrantzia islatzen dute RNAREN prozesamenduan, haren funtzio ugariak zehazteko ikerketa gehiagoren beharra azaleratuz.

N¹-metiladenosina, adenosinaren 1. nitrogenoan metil talde baten ezarpenean datza (m¹A) (32). Oraindik ez dago guztiz argi zein metiltransferasa proteinak katalizatzen duen marka honen ezarpena RNAn (25, 26), baina azken ikerketek modifikazio honen proteina idazle zein irakurle posible batzuk deskribatu dituzte, TRMT familiakoak eta ALKBH3 hurrenez hurren (33). Azken ikerketen arabera, RNA baseen parekatzea eten eta RNA harizpi bikoitzen banaketa eragin dezake m¹A aldaketak. Nahiz eta 7.000 m¹A aldaketa baino gehiago aurkitu diren RNA ez-kodetzaille luze eta kodetzailleetan, oraindik ikerketa gutxi burutu denez, m¹Aren funtzionaltasuna ez dago guztiz garbi nahiz eta seguruenik itzulpenaren sustapenarekin lotuta egon (32). Era berean, lncRNAetan marka honen presentzia oraindik ez da oso ondo aztertu, baina berriki buruturiko ikerketa batek *MALAT1* lncRNAn m¹A guneak identifikatu ditu. Zalantzarik gabe etorkizunean, ikerketa gehiago egiten den heinean, marka hau lncRNA gehiagotan aurkitu eta horrela haren funtzioa zehazteko aukera hobea izango dira (34).

5-metilzitosina, zitosinaren 5' posizioan metil talde baten ezarpenean datza (m⁵C). Gutxienez 57 RNA metiltransferasa identifikatu dira giza zeluletan, haietatik 5 behintzat m⁵C aldaketan eragin zuzena dutenak; NSUN1/2/3/4/6/7, NSUN5a/b/c, DNMT2 (RCMT metiltransferasak) eta TET familiako proteinak hurrenez hurren. NSUN2k hainbat RNA ez-kodetzailleetan 5-zitosina metilatzen dezakeela ikusi da, eta horrek zelula amen garapenaren erregulazioan eta minbizi-zelulen garapen eta metastasian garrantzi handia duela deskribatu da. Aldiz, DNMT2k, DNA metiltransferasa bezala ezagutu den arren, RNAt eta RNAr-aren metilazioan ere parte hartzen duela ikusi da (25, 33, 35). m⁵Cren funtzio biologikoak RNA eukariotoan ezezaguna izaten jarraitzen du gaur egun (31). Bestalde, TET familiako TET1/2 eta TET3, hm⁵C (hidroximetilzitosina) bitartekari moduan erabiliz, m⁵C aldaketaren ezabatzaileak direla dirudi. Hau da, proteina horiek m⁵Cetik hm⁵Crairako bidea ahalbidetzen dute, ondoren hm⁵Ctik berriro zitosinarainoko buelta erraztuz (31). m⁵C detektatzeko teknika espezifikoekin transkriptoma ikertzean m⁵C marka ugari aurkitu dira hainbat lncRNAetan. Esaterako, modifikazio horrek *XIST*en funtzioa erregulatu duela ikusi da; izan ere, in vitro ikerketetan *XIST*en m⁵C markaren presentziak PRC konplexu errepresiboak lotzea eragozten duela frogatu da (34).

Uridina (U)-pseudouridina (ψ), uridinaren isomerizazioa dela-eta suertatutakoa. Marka honen ezarpena RNA-gida menpekkoa edo independentea izan daitekeela deskribatu da, snRNP konplexu edo pseudouridina sintasa entzimek bideratua hurrenez hurren. Hala ere, oraindik ez da marka honen entzima irakurlerik ezagutzen, eta ez da ezabatzailearik aurkitzea espero itzulezina dela uste baita (33). Hala ere, gaixotasunekin erlazionatutako hainbat RNAtan pseudouridilazio-guneak antzeman dira, funtzio garrantzitsuak betetzen dituela iradokiz. Hala nola, pseudouridinak RNA baseen parekatzea aldatzen du, eta RNAn ezaugarri fisiko-kimikoetan ere eragin zuzena izan dezake, horrela, RNAn egitura aldatuz, baseen pareketa hobetuz eta RNAn egiturari zurruntasuna emanez. Berriki, RNAm-an modifikazio hau jasaten duten ehunka posizio deskribatu dira, posizio hauek finkoak, induzagarriak zein ehun-espezifikoak direlarik (24). lncRNAei dagokienez, berriki burututako ψ-seq (pseudouridina-sekuentziazioa) ikerketei esker, pseudouridilazio guneak aurkitu dira hainbat lncRNAetan, besteak beste *XIST* eta *MALAT1* lncRNAetan. Hala ere, modifikazio hauen funtzioa oraindik ezezaguna da gaur egun (24).

6. Epitranskriptoma AMLan

Epitranskriptomaren alorrean, m⁶A aldaketa ugariena dela ikusi denez, esfortzu handiak egin dira horren detekzioarako protokoloak ondo garatzeko. Zehazki, AMLan m⁶A RNAm-aren itzulpena desregulatu duela deskribatu da. AMLan, METTL3 eta METTL14 gainadierazita daudela ikusi da progenitore hematopoietiko normalekin alderatuta (6, 36, 37). METTL3 eta METTL14 transkripzioaren hasiera-guneetara lotzen dira bereziki, eta m⁶A markaren ezarpen goiztiarrak AMLaren garapenerako beharrezkoak diren zenbait generen itzulpena bultzatzen du, hala nola c-MYC, CBL2, PTEN, SP1 eta MYB. Gainera, gizakien eta arratoien zelula ama hematopoietikoetan (HSC) METTL3 eta METTL14 geneen jarduera katalitikoaren gainadierazpenak proliferazioa sustatu eta desberdintzapen mieloidea galarazten du (6). Era berean, zelula mieloideen desberdintzapen-prozesuan METTL3 eta METTL14aren adierazpena nabarmen murrizten da. Are gehiago, HSC zeluletan METTL3 eta METTL14 geneen isiltzeak zelula horien proliferazioa gutxitu eta zelula

mieloideen desberdintze-prozesua bizkortzen du (6, 36). Horrek, m⁶A mailaren areagotzeak, HSC zeluletan desberdintzapen-ibilbide normala aldatzen duela adierazten du, horren ondorioa zelula progenitoreen pilaketa izanik. Emaiza hauek erakusten dute m⁶A marka aldatzen duten entzimak itu interesgarria izan daitezkeela etorkizunean minbiziaren aurkako terapietan aurrerapauso garrantzitsuak emateko (6).

AMLaren alorrean aurrerapen garrantzitsuak egin dira, baita ere m⁵Cren karakterizazioan; izan ere, NSUN2 eta DNMT2 metiltransferasak 5- fluorourazilo eta 5-AZAre (Azacitidine) erantzunaren erregulazioarekin erlazionatuta daudela ikusi da. Bi farmako horiek sindrome mielodisplasia edo AML bezalako gaitz hematologikoen tratamenduan ohikoak dira, eta DNA eta RNA demetilazten dute, bi horien metilazio-maila globalak murriztean hipometilazioa eraginez (35). Farmako horiek klinikan duten erabilera ikusita, marka epitranskriptomiko honen presentziak gaixotasunaren garapenean duen eragina ulertzea gakoa izan daiteke AMLan medikuntza pertsonalizatuari atea ireki eta paziente bakoitzari farmako egokia emateko.

Bestalde, RNA aldatzen duten m¹A eta ψ markek AMLan duten funtzio biologikoa ez da oraindik guztiz ulertu, seguruenik horien proteina idazle, irakurle eta ezabatzaile guztiak deskribatu ez direlako, eta, bestalde, aldaketa horiek detektatzeko baliabide optimoak falta direlako. Esaterako, errendimendu altuko sekuentziazioan (NGS) oinarritutako tekniken mapaketa-akatsen ondoriozko positibo faltsuak oraindik ezin daitezke modu errazean detektatu (25, 26). Marka horien ikerketa oraindik hastapenetan dagoenez, gaur egun zaila da gaixotasunen testuinguruan betetzen duten funtzioa ezagutzea, baina etorkizunean, ikerketa gehiago egiten den klinikaren alorrera eraman daitezkeen neurrian aurkikuntza zirrargarriak egitea espero da.

7. Ondorioak

Azken urteetan, teknologia berriei esker genetikaren arloan aurrerapen handiak egin diren arren, RNA ez-kodetzaileen eta epitranskriptomikaren alorrean oraindik galdera asko dago erantzuteko. Lehenik, epitranskriptoma zein lncRNAen ezagutzan aurrerapausoak emateko RNAREN paisaia osoa ezagutzea ezinbestekoa da. Ikuspegi global hau beharrezkoa da; izan ere, zenbait RNA modifikaziorik RNA mota desberdinen patua alda baitezakete, proteinen sintesian eragina izanik. Bestalde, lncRNA gehien funtzioa oraindik ezezaguna da, eta hori gutxi balitz, RNAREN modifikazioek ere beste konplexutasun-maila bat ezarri dute RNAREN funtzio biologikoen erregulazioan (24). Horrez gain, lncRNA edo RNAN ezarritako marka hauekin elkarri ekiten dioten faktore eta entzima zehatzak ezagutzea ere premiazkoa da haien funtzioa guztiz ulertzeko (27). Horrela, RNAREN biologiararen aspektu ezberdinetan egindako ikerketa integratzea funtsezkoa izango da berari buruzko ulermena hobetzeko eta lortutako ezagutzak arlo klinikora eraman ahal izateko (26). Zalantzarik gabe, lncRNAen eta epitranskriptomaren aroaren hasieran gaude eta oraindik zientzialariek tamaina eta konplexutasun handiko erronka daukate RNAREN biologia ulertzeko.

Eskerrak

Ikerketa hau Espainiako Hezkuntza eta Lanbide Heziketa Ministerioaren proiektuari (Ayuda para la Formación de Profesorado Universitario 2017, FPU2017/02733 Ane Amundarain Iraola) esker burutu da.

8. Bibliografia

1. Lander ES, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001; 409: 860-921.
2. Mattick JS. Non-coding RNAs: The architects of eukaryotic complexity. *EMBO Rep*. 2001; 2: 986-991.
3. Li X, et al. Epitranscriptome sequencing technologies: Decoding RNA modifications. *Nat Methods*. 2016; 14: 23-31.
4. Saletore Y, et al. The birth of the Epitranscriptome: deciphering the function of RNA modifications. *Genome Biology*. 2012; 13: 175.
5. Machnicka MA, et al. MODOMICS: a database of RNA modification pathways-2013 update. *Nucleic Acids Res*. 2013; 41: 262-267.
6. Ianniello Z, et al. N6-Methyladenosine Role in Acute Myeloid Leukaemia. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 2345.

7. Garitano-Trojaola A, et al. Long non-coding RNAs in haematological malignancies. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 15386-15422.
8. Agirre X, et al. Epigenetic regulation of miRNA genes in acute leukemia. *Leukemia.* 2012; 26: 395-403.
9. Presner JR, et al. The emergence of lncRNAs in cancer biology. *Cancer Discov.* 2011; 1: 391-408.
10. Agirre X, et al. Long non-coding RNAs discriminate the stages and gene regulatory states of human humoral immune response. *Nat Commun.* 2019; 10: 821.
11. Ponting CP, et al. Evolution and functions of long non-coding RNAs. *Cell.* 2009; 136: 629-641.
12. Huarte M, et al. A large intergenic long non-coding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell.* 2010; 142: 409-419.
13. Gendrel AV, et al. Noncoding RNAs and epigenetic mechanisms during X-chromosome inactivation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014; 30: 561-580.
14. Rinn JL, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human *HOX* loci by non-coding RNAs. *Cell.* 2007; 129: 1311-1323.
15. Khalil AM, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 11667-11672.
16. Lyu Y, et al. Dysfunction of the WT1-MEG3 signaling promotes AML leukemogenesis via p53-dependent and -independent pathways. *Leukemia.* 2017; 31: 2543-2551.
17. Alvarez-Dominguez JR, et al. Long non-coding RNAs during normal and malignant hematopoiesis. *Int J Hematol.* 2014; 99: 531-541.
18. Kim WY, et al. The regulation of *INK4/ARF* in cancer and aging. *Cell.* 2006; 127: 265-275.
19. Kotake Y, et al. Long non-coding RNA *ANRIL* is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15(*INK4B*) tumor suppressor gene. *Oncogene.* 2011; 30: 1956-1962.
20. Yu W, et al. Epigenetic silencing of tumor suppressor gene p15 by its antisense RNA. *Nature.* 2008; 451: 202-206.
21. Sun LY, et al. LncRNA *ANRIL* regulates AML development through modulating the glucose metabolism pathway of AdipoR1/AMPK/SIRT1. *Mol Cancer.* 2018; 17: 1-6.
22. Newcomb LF, et al. Performance of PCA3 and TMPRSS2:ERG urinary biomarkers in prediction of biopsy outcome in the Canary Prostate Active Surveillance Study (PASS). *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019 Jan 21. doi: 10.1038/s41391-018-0124-z.
23. Corey DR, et al. Non-coding RNAs as drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16: 167-179.
24. Shafik A, et al. The emerging epitranscriptomics of long noncoding RNAs. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1859: 59-70.
25. Song J, et al. Chemical Modifications to RNA: A New Layer of Gene Expression Regulation. *ACS Chem Biol.* 2017; 12: 316-325.
26. Frye M, et al. RNA modifications: what have we learned and where are we headed? *Nat Rev Genet.* 2016; 17: 365-372.
27. Meyer KD, et al. The dynamic epitranscriptome: N6-methyladenosine and gene expression control. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15: 313-326.
28. Morena F, et al. Above the epitranscriptome: RNA modifications and stem cell identity. *Genes.* 2018; 9: 1-28.
29. Patil DP, et al. Reading m6A in the transcriptome: m6A-binding proteins. *Trends Cell Biol.* 2018; 28: 113-127.
30. Adhikari S, et al. m(6)A: Signaling for mRNA splicing. *RNA Biol.* 2016; 13: 756-759.
31. Zhou KI, et al. N6-methyladenosine modification in a long non-coding RNA hairpin predisposes its conformation to protein binding. *J Mol Biol.* 2016; 428: 822-833.
32. Zhao BS, et al. Post-transcriptional gene regulation by mRNA modifications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017; 18: 31-42.
33. Davalos V, et al. SnapShot: Messenger RNA Modifications. *Cell.* 2018; 174: 498-498.
34. Safra M, et al. The m¹A landscape on cytosolic and mitochondrial mRNA at single-base resolution. *Nature.* 2017; 551: 251-255.
35. Cheng JX, et al. RNA cytosine methylation and methyltransferases mediate chromatin organization and 5-azacytidine response and resistance in leukaemia. *Nat Commun.* 2018; 9: 1163.
36. Weng H, et al. METTL14 Inhibits Hematopoietic Stem/Progenitor Differentiation and Promotes Leukemogenesis via mRNA m6A Modification. *Cell Stem Cell.* 2018; 22: 191-205.
37. Vu LP, et al. The N6-methyladenosine (m6A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells. *Nature Med.* 2017; 23 b: 1369-1376.
38. Morlando M, et al. Long non-coding RNAs: New players in hematopoiesis and leukemia. *Front Med (Lausanne).* 2014; 2: 23.

Proteina ugariko dietak: lagunak ala etsaiak? Artikuluen berrikusketa

High Protein Diets: Allies or Enemies? Article Review

Aitor Garcia-Barandiaran¹

¹Gurutzetako Unibertsitate Ospitalea. Nefrologia Zerbitzua.

barandi_93@hotmail.com

Laburpena

Oso hedatua dago proteinek, kopuru handitan hartuta zein bestela ere, giltzurrunen kaltea ekartzen dutela. Jakina da proteinaren ekarpenaren murrizketak giltzurrun-gutxiegitasun diabetikoa zein ez-diabetikoaren aurrera egitea atzeratzen dituela, baita hauek bere baitan dakartzaten ondorioak ere. Beste alde batetik, proteinek kirol-errendimendua hobetzen eta muskulu-masa sortzen laguntzen dute, eta hainbat saiakuntza klinikotan agertu dira, proteinek kirolari osasuntsuetan eragiten dituzten aldaketak parametro funtzionaletan eta biokimikoetan. Orain arte, bi argudio kontrajarri daude proteinen kontsumoaren gainean: batzuek giltzurrunak kaltetzen dituztela, besteek eragin negatiborik ez dutela. Biak bateratuz gero, esan daiteke jada gaixo dagoen giltzurrunean proteinen kontsumo handiak kaltearen aurrera egitea sustatzen duela, pertsona osasuntsuetan ordea, inolako kalterik sortzen ez duelarik. Lehenaren babesleek proteina-kontsumoarekin kontuz ibiltzeko, eta beronen murrizpenaren aldeko jarrera dute; bigarrenek ordea kontsumo librea bultzatzen dute, baita altua ere, helburuak lortzeko bidean kalterik ez omen du sortzen eta. Baieztapen hauek zentzuzkoak diren ala ez argitzeko hainbat datu eta iturri bildu dira berrikuspen honetan, animalia zein gizakietan (osasuntsu daudenak, gaixo egoteko arriskuan daudenak, zein gaixorik daudenak) buruturiko saiakuntzak, gaiaren inguruan hipotesi berriak eta erantzun posibleak mahaiaren gainean jartzeko.

Gako-hitzak: giltzurruna, proteinak, dieta, kaltea, giltzurrun-kaltea, giltzurrun-gutxiegitasuna, kirola, glomerulua, hiperfiltrazioa

Abstract

The belief that, either in high intake or in general, protein consumption causes kidney damage is widely extended. It is known that protein intake limitation helps reducing diabetic and non-diabetic CKD, and their associated consequences. On the other hand, protein helps in sport performance and building muscle mass, and some clinical trials have shown what protein intake causes at functional and biochemical parameters in healthy sportsmen and women. There are two opposite arguments about protein intake: some say it causes kidney damage, others say that there is no negative impact. Putting them together, one could tell that protein intake in a kidney that is already malfunctioning may lead to its destruction, while there is no risk of harm in those that are healthy. Defenders of the first argument support that there is a need to be careful with protein quantity, and that it should be reduced; those who support free protein consumption, even high protein intake, argue that it apparently doesn't bring kidney damage. In this review considerable data and sources were gathered, such as clinical trials in animals and humans (healthy, pre-illness stage and ill ones), in order to clarify if those statements are reasonable or not, and to put new hypothesis and possible answers on the table.

Keywords: kidney, protein, diet, injury, kidney injury, kidney disease, sport, glomerulus, hyperfiltration

Bidalia: 2019ko urtarrilaren 24an.

Onartua: 2019ko maiatzaren 21ean.

<https://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2019.228>

1. Materiala eta metodoak

Artikuluaren berrikusketa egiteko *Pubmed* online datu-basea erabili da. “Dietary protein intake”, “kidney function”, “high protein intake” eta “kidney disease” hitzak erabili dira bilatze-lana egiteko. Filtrorik ez da ipini, baina testu osoa eskuragarri duten, 10 urte baino gutxiagoko (20 artikulutik, 14 2013. urtetik aurrerakoak dira), gizakiengan egindako ikerketak batzen dituzten artikuluei eman zaie lehentasuna. Proteinen kontsumoari egozten zaion glomeruluaren iragazte-tasaren handipena azaltzeko, antzekoak izan daitezkeen beste bi egoera planteatu dira ondoren: obesitatea eta haurdunaldia. Hauek bilatzeko “pregnancy” eta “physiology” hitzak erabili dira, eta nabarmendutako artikuluen artean egin da hautaketa. Obesoen artean “obese” eta “protein intake” hitzak erabili dira, eta diabetes mellitusik (DM) ez dutenen ikerketak hautatu dira.

Batez ere gizaki osasuntsuen giltzurrunetan edota giltzurrunaren funtzioan dagoen efektua ikertu nahi izan da, eta hauen artean kirolarien eta sedentarioen artean alderik egon ote daitezkeen. Bestalde, giltzurruneko gaixotasuna ez duten baina patologia aurreko egoeran dauden pertsonekin eta giltzurrunak gaixorik dituzten pertsonekin alderatu nahi izan da.

Proteinen kontsumoa handitzat hartzeko ez da muga zehatzik ezarri, gaur egun muga hori zehazteko adostasunik ez baitago. “High Protein” kontzeptua oso aldakorra da. Zenbait ikerketatan dietaren kalorien %>30 bezala deskribatu da, beste batzuetan >1,5-2 g/kg/eguneko moduan. Ez dago ondo zehaztuta autoreek zer hartu duten proteina ugari dietatzat. Askotan (batez ere hilkortasuna erakutsi duten horietan), proteina ugari gehi karbohidrato gutxiko dietak agertu dira. Beraz, proteinen gutzizko kantitatea ez ezik, hauen proportzioa ere aintzat hartu da zenbaitetan. Aipatu beharra dago kontuan hartu nahi dena proteinen ingestio osoa dela, ingestio honetarako proteina osagarriak (sintetikoak) hartuta edo janariarekin hartutakoak diren alderatu gabe.

2. Sarrera

Ia bi hamarkada dituen XXI. mende honetan, *fitness* eta kirol-errendimenduari lotu diren eta gosearen kontrolerako eskaintzen duten asetzeko gaitasunari esker pisua galtzeko erreminta moduan erabili diren proteina ugari dietak apurka-apurka ezagutzera eman dira. Honekin batera, zenbait jarrera agertu dira, proteinen gehiegizko kontsumo batek gorputzean, konkretuki giltzurrunetan kaltea sor dezakeen harira. Gaixorik dauden pertsonetan dietako proteina kantitatea murriztu egin ohi da, giltzurrunen kaltearen aitzinamendua moteltzen duelako. Baina oraindik jakiteke dago, osasuntsu diren edo oraindik gaixotasunik garatu ez duten pertsonengan, eta batez ere kirolariengan, proteina asko kontsumitzeak kaltea sortzen duen.

Kirola egiten aurreratu zein adituak ez direnek (>2 urtez erresistentzia edo beste motatako entrenamenduren bat egiten dutenak) ariketa fisikoa egiten hasten direnean gorputzaren konposizioa aldatu egingo zaie. Orokorrean, ohikoa da muskulu-masa handitzea gantza galtzarekin batera, proportzio berean emango ez bada ere. Hau, hasierako egokitze fisiologikoaz gain, izan liteke mendebaldeko gizartean gehiegizko proteina-kontsumoak ere laguntzea: gure dietaren % 15-20 izan behar du proteinak, giden eta erakundearen gomendioaren arabera, baina gure gizartean erraz gaintzen dugu portzentaje hori. Gauzak horrela eta dieta egokia eginda, kirolariak bezala kalorien kontsumoa igotzea zentzuzkoa dirudi, muskulu-masa handitu eta errendimendua hobetzeko. Bide beretik gantzen, karbohidratoen edota proteinen proportzioa handitu gabe, gutzizko proteinen kopuruak gora egingo du.

Adibide bat jartzeko, astean 4-5 aldiz kirola egiten duen 25 urte, 75 kg eta 180 cm-ko pertsona batek, Harris Benedict formularen arabera 2.800 kcal inguru beharko lituzke. Proteinak dietaren % 15-20

badira, erraza da 135-150g proteina kontsumitzea eguneko. Horrek esan nahi du 1,7-2 g/kg/eguneko kontsumitzen direla, erraz. Kirolariengan gerta daitezke egoera hauek.

Proteina kantitate handietan kontsumitzeak hainbat baldintzapean zenbait nahasmendu eragiten ditu; glomeruluetako hiperfiltrazio eta hiperemia, giltzurruneko gaixotasun kronikoaren (GGK) aurrerapena, proteinuria handitzea, diuresiaren, natriuresiaren, kaliuresiaren eta odol-presioaren aldaketak bultzatzeaz gain, nefrolitiasiaren (giltzurrun harrien) arrisku handiagoa ekar dezake beste hainbat aldaketa metabolikoren artean (1).

Proteinek sor ditzaketen efektuen arteko alderapena hurrengo taulan laburtu da (1. taula).

1. taula

Proteina ugariko dieten ALDE	Proteina ugariko dieten AURKA
- Muskulu-masaren handipena, eta honek dakarren indar handiagoa aplikatzeko ahalmena.	- Giltzurruneko gaixotasun kronikoa duten pertsonetan giltzurrunaren funtzioaren galera azkartzen dute.
- Muskulu-masa mantentzea (pertsona nagusiei bizi-kalitate eta autonomia-maila hobea diezaieke).	- Zalantzakoa da pertsona osasuntsuengan Giltzurruneko Gaixotasuna sor dezaketen.
- Kirol-errendimendu hobea.	- Hezueria (batez ere animalia jatorriko proteina den purinak).
- Gosearen aldetik asetasuna eskaintzea (proteinak pisua galtzeko erreminta ona dira).	- Giltzurruneko hiperfiltrazioa. -Nefrolitiasi arriskua.

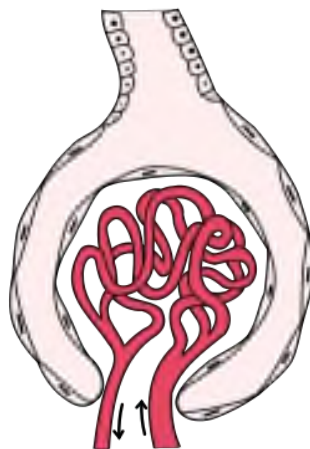
3. Giltzurrun-funtzioaren eta giltzurrun-gaixotasunaren definizioa

Jakina da giltzurrunek gorputzean betetzen dituzten ondorengo funtzioak: gorputzeko hondakinen eta substantzien irazketa, likidoen bolumenaren kontrola (eta honela osmolalitatearen eta odol-presioaren kontrola), azido-base orekaren kontrola eta hormonien sintesia besteak beste.

Aintzat hartuta bihotz-gastua, gastu horretan giltzurrunek jasotzen duten proportzioa, eta baita ere odoleko plasma portzentajearen eta glomeruluetatik Bowman kapsulara pasako den plasma kopurua, kalkulatu da giltzurrunaren batez besteko iragazketa-tasa 120 ml/min dela.

Glomeruluak nefronarekin kontaktuan dauden eta gernu-iragazketaren lehen pausoa osatzen duten odol-hodien korapilo mikroskopikoak dira (1. irudia).

1. irudia Glomerulua, gorriz, Bowman kapsulak inguratua. *Iturria:*
https://es.wikipedia.org/wiki/Glom%C3%A9rulo_renal



Giltzurrunen lana kuantifikatzeko glomeruluen iragazketa-tasa neurtzen da, hau da, glomeruluetara pasatzen den plasma kantitatea.

Glomeruluen iragazketa-tasa (GFR) kalkulatzeko 24 orduko gernua batu eta aztertzea dugu metodo onena. Oso metodo neketsua denez gero, horren ordeaz formula matematikoak erabiltzen dira giltzurrunen glomerulu-iragazketaren tasa kalkulatzeko. Erabilienak MDRD4, MDRD6 eta CKD-EPI dira. Azken horrek estimazio hobea ematen du giltzurruneko gaixotasun kronikoa duten pertsonetan.

Giltzurrunaren unitate funtzionala nefrona da, giltzurrun-korpuskuluak (glomeruluak eta Bowman kapsula) eta giltzurrun-hodiek osatua. Gizonezkoek 900.000 nefrona inguru dituzte guztira eta emakumezkoek 700.000. Nefrona horiek osatzen dute giltzurruneko erreserba funtzionala. Denborarekin, urteak betetzen diren heinean, erreserba funtzional hau jaitsi egiten da apurka, eta giltzurrunak bere funtzioak betetzeko duen ahalmena gutxitu egiten da. Aldaketa hori fisiologikotzat hartzen da, baina zenbait egoeratan giltzurrunaren funtzio-galera hori azkartu egiten da.

3.1. Giltzurrun-gutxiegitasuna

Odoleko produktu nitrogenatuen hondakinak giltzurrunaren bidez kanporatzeko ahalmena gutxituta dagoenean giltzurrun-gutxiegitasun baten aurrean gaudela esan dezakegu (2). Gutxiegitasun hori akutua (orduetan edo egunetan ezarria), azpiakutua (aste batzuen buruan) edo kronikoa (hilabetetan) bezala sailkatu daiteke.

Gorputzeko likidoen bolumena, homeostasia, azido-base oreka, oreka hidroeletrolitikoak edo kreatininaren kontzentrazioa euren tarte egokian mantentzeko gaitasuna galtzen denean ere, egoerari giltzurrun-gutxiegitasuna deituko zaio. Eguneko <500 ml gernu kanporatzen denean oliguria deritzo, eta aldiz anuria <100 ml kanporatzen badira.

Giltzurruneko gaixotasun kronikoaren (GGK) definizioa giltzurrunaren funtzioaren galera edo gutxitzea da, giltzurrunaren iragazketa-tasa <60 ml/min/1,73 m² denean edo giltzurrun-kaltearen markatzaileak agertzen direnean, 3 hilabete edo gehiagotan zehar. Aipatutako fenomenoak giltzurrunaren biopsia batean aldaketa histologikoak behatuz ikus daitezke, baita giltzurruneko kaltea adierazten duten markatzaileak neurtuta ere (albuminuria edo proteinuria, gernu-sedimentuen nahasmenduak edo irudi-probetan aldaketak ikusita).

Munduko herrialde garatuetan hogeita hamar urte baino gehiagoko pertsonen artean % 7,2ko prebalentzia du. Espainian populazioaren % 10ak pairatzen du gaixotasuna, 60 urtetik gora % 20ra iristen delarik, eta askotan azpidiagnostikatua izaten da (3). Giltzurrunak berak pairatzen duen gaixotasunak gorputz osoan izango ditu ondorioak, bihotzean, odolean, eta hezurretan besteak beste.

GGKren eragileen artean nefropatia diabetikoa, nefroangiosklerosia, glomeruluen gaixotasun primario edo sekundarioa, giltzurruneko gaixotasun hereditarioak edo jaiotzetikoak, nefropatia interstizialak, gernu-bidearen buxadura kronikoa (litisia barne), gernu-bideko infekzio errepikatuak, gaixotasun sistemikoak (lupus, baskulitis, mieloma...) aurki ditzakegu. Askotan faktore hauetako batek baino gehiagok parte hartuko dute, arazoa areagotuz.

4. Giltzurrun-iragazketa handitzen duten egoerak

Badaude giltzurrunetako glomerulu-iragazketaren tasa (GIT) handitzen duten zenbait kasu. Egoera hori fisiologikoa edo patologia aurrekoa izan daiteke. Giltzurrunek autorregulazio-ahalmena dute, eta gorputzaren fisiologiaren ohiko gorabeherak ez dute GIT aldatzen. Beraz, GIT aldatzen den egoeretan patologia dagoela pentsa daiteke edo giltzurrunek ahalmena galdu dutela. Hala ere, ez da beti horrela gertatzen.

Haurdunaldian adibidez, GIT % 50 handitu egiten da egoera basalarekin alderatuta. Giltzurruneko plasma-fluxuak bere aldetik % 80an egiten du gora (4). Egariaren eta ADHren atalasea jaitasi egiten dira nabarmen. Beraz, nahiz eta eritrozitoen, plasma-zelulen, ioien eta proteinen kopuru totala igo, hauen kontzentrazioa jaitasi egiten da eta osmolalitatea zein sodioaren kontzentrazioa txikiak izaten dira. Aldaketa horiek, beste batzuen artean, progesteronak (eta baliteke karenak ere) eragindakoak dira.

Era berean, badaude giltzurrun-filtrazioa handitzen duten beste zenbait egoera, eta horietan iragazketa-tasa handitzen da, baina egoera hori kronifikatuz gero, azkenean moldapen-mekanismoek huts egiten dute, nefronetan kaltea eta nekrosi/fibrosia ekarriz. Hauen artean daude zahartzearen prozesu naturala, giltzurrun bakarria izatea / transplantea / giltzurrun-erreserba funtzional urria, hipertentsio arteriala, diabetes mellitusa (DM) eta obesitatea (5).

Egoera horietan, lehen fasean iragazketa-tasa handitu egiten da hainbat mekanismoren parte hartzearen ondorioz (errenina-angiotentsina-aldosterona [EAA] sistema, glomeruluan presio hidrostatikoa handitua...). Fluxuaren handipenak odol-hodi txikietan sortzen du kalte aurrena: paretaren aurkako presioak ehunaren haustura mikroskopikoak ekartzeaz gain inflamazioa, zelulen erreparazioak eta immunitate-erantzunak egoki izateari uzten diotenean, eta sortutako hausturak orbaindu egiten dira, fibrosia sortuz. Denborak aurrera egin ahala, eta mekanismo hauen aktibitatea eteten ez denez, apurka-apurka glomeruluen eta nefronen kaltea eta aipatutako ondoriozko fibrosia agertuko dira. Onartzen da, beraz, hasierako glomerulu-hiperfiltrazioak patologia aurreko egoera iragartzen duela.

5. Proteinak eta giltzurruneko kaltea

Giltzurrun-iragazpena handitzea egoera fisiologikoan zein patologia aurrekoan gerta daitekeela ikusi da. Proteina ugariako dietak ere sartzen dira multzo honetan, dieta horiek giltzurrun-iragazpenaren tasa handitzen dutela ikusi baita.

GITren handipena ikertzeko garaian, proteinen papera zein den aztertu izan da. Zenbait idazlek, proteina ugariagoren ingestioak dakarren GITren handipena haurdunaldian gertatzen denarekin alderatu dute, baina ez da baieztatu mekanismo bera dutenik. Proteinek hiperfiltrazioa eta hodi-zabalkuntza sortzeko duten ahalmenaren mekanismoa ez da argi ezagutzen (6), nahiz eta zenbait

ikerketek NO, TGF eta hainbat hodi-zabaltzaileri egotzi dioten efektua. Dena dela, emaitzetan gorabehera asko dago, askotan parametroak neurtzeko erabili diren tekniken arteko desberdintasunak direla medio.

Literaturan ugari dira dietako proteinen ingestioak eta obesitateak GIT eta albuminuria handitzen duela jasotzen dituzten artikulua. Oso obesoak diren norbanakoetan 120 ml/min-ko baino GIT askoz altuagoak topatzea ez da ezohikoa, kasu batzuetan 200 ml/min-ra hel daitekeelarik. Era honetan, obesitateak berak (proteinen gehiegizko kontsumorik gabe) giltzurrun-hiperfiltrazioa sortzen duela ikusi da, batez ere proteinak GITn duen eragina askoz ere txikiagoa dela ikusi delako. Proteina ugari kontsumitzeak GITn 5+6 ml/min-ko handipena dakarrela ikusita (2. taula), ez da nahikoa obesitateak sortzen duen hiperfiltrazioa azaltzeko (5).

2. taula Dietako proteinen efektuak giltzurruneko eta metabolismoko parametroetan (5).

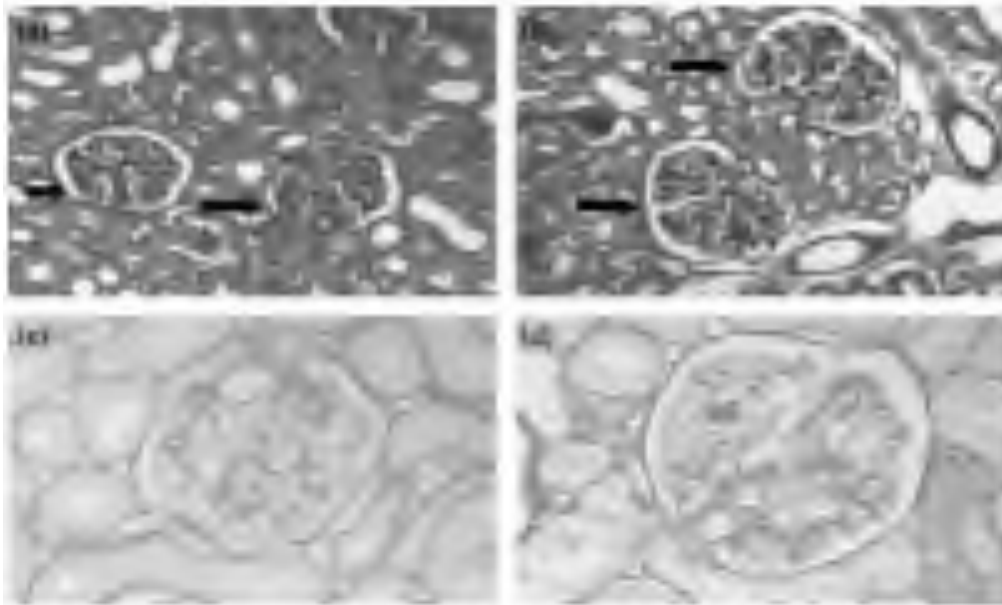
Iturria: Friedman AN et al. Independent influence of dietary protein on markers of kidney function and disease in obesity. Kidney Int. 2010; 78(7):693-7.

	HP ^a	LP ^a	Difference ^b	P-value ^c
N	17	17	—	—
Weight (kg)	129±29	129±29	0±0	0.877
Dietary protein intake (g/day)	98±23	59±14	40±24	<0.001
GFR (ml/min)	114±25	108±26	5±6	0.605
Serum creatinine (mg/dl)	0.76±0.14	0.76±0.16	-0.01±0.09	0.560
Serum cystatin C (mg/l)	0.83±0.16	0.86±0.20	-0.03±0.10	0.270
24 h urine protein (mg/day)	100±73	173±84	16±80	0.538
24 h urine albumin (mg/day) ^d	9 (3,30)	11 (3,58)	-1 (-5), 60	0.147
24 h urine urea (g/day)	13.6±3.5	6.0±2.1	7.8±3.6	<0.001
24 h urine creatinine (g/day)	1.6±0.4	1.6±0.9	0.1±0.4	0.533
BUN (mg/dl)	14±4	7±3	7±4	<0.001
Systemic blood pressure (mm Hg)	128±13	128±11	0±11	0.873
Diastolic blood pressure (mm Hg)	74±8	74±7	0±7	0.963
Fasting glucose (mg/dl)	98±17	90±9	-1±12	0.609
HOMA score ^e	3.9 (1.3, 13.3)	4.0 (0.8, 10.3)	0.3 (-2.6, 9.7)	0.438

5.1. Animalietatik zer dakigun

Animalietan badago frogarik proteina ugariko dietek giltzurrunei kalte egiten dietela pentsatzeko. Arratoietan kontrol-taldearekin alderatuta hamazazpi hilabetez egindako ikerketa batean, proteina ugariko taldeko arratoiek giltzurrunak % 17 astunagoak zituzten (p<0,0001), proteinuria hirukoitza (p<0,0001) eta kreatinina-argitze % 27 handiagoa (p=0,0012). Honekin batera proteina ugariko taldeak glomerulu handiagoak (p <0,0001) eta glomeruluen esklerosia (p=0,0003) azaldu zituen kontrol-taldearekin alderatuz, baita monozito askeen proteina erakartzaile-1en maila handiagoak ere (p<0.0001) (7). Txerrietan, beste aldetik, 8 hileko ikerketa batean, proteina ugariko taldeak giltzurrun handiagoak izan zituen, ikerketa amaierarako glomeruluen bolumena % 60-70 handitu zelarik. Handitutako giltzurrun horiek kalte histologikoa zuten, % 55 fibrosi gehiago eta % 30 glomerulu-esklerosi gehiagorekin (2. irudia). Giltzurruneko monozito askeen proteina erakartzailea-1 (inflamazioaren markatzailea) maila handiagoan agertu zen, % 22 handiagoan konkretuki. Aurkikuntza hauek iradokitzen dute, proteina ugariko dietek epe luzera giltzurrunen osasuna konprometitu dezaketela (8). Aipatu beharra dago, aitzitik, arratoiak azkarrago zahartzen direla gizakiak baino. Emaitzek adierazten dutena gizakiengan gerta daitekeen ala ez, ez dakigu gaur egun.

2. irudia Arratoien glomeruluen irudiak (a) proteina normalekiko dietarekin, (b) proteina ugariko dietarekin 4. hilabeteen, Schiff azido periodikoarekin fixatua eta 20x handipenean. Gezi bakoitzak glomerulu bakarra adierazten du. Glomeruluak (c) NP dietarekin eta (d) HP dietarekin 17 hilabeteren ondoren, Sirius girruarekin fixatua eta 40x handipenean (7). *Iturria: Wakefield AP House JD, Ogborn MR, Weiler HA, Aukema HM. A diet with 35% of energy from protein leads to kidney damage in female Sprague-Dawley rats. Br J Nutr. 2011; 106(5):656-63.*



Beha dezagun giltzurrunaren lana: kontzentratu gertu, urearen irazketa normala urea-iragazketa altuarekin baino ezin da mantendu. Hau ureako plasma-kontzentrazioa handituta edota GFR (glomerulu iragazketa tasa) handituz lor daiteke. Fenomeno hau behatua izan daiteke arratoi komunetan ur ekarpen/basopresina ardatzean normaltasunaren barnean dauden aldaketa kronikoak pairatzen dituztenean. Egoera oso antzekoa ematen da proteina ekarpenaren aldaketak ematen direnean. Bi kasuetan urea gehiago filtratu behar da, gehiago iraitzi behar delako, edo irazpenaren efizientzia jaitsi delako. Bi kasuetan antzerako mekanismoa proposatu da berauei azalpena emateko. Laburbilduz, ikerketok erakusten dute basopresinaren eragina GFR handipenaren eragile dela. GFR handipen honek urea plasmatikoen kontzentrazioaren igoera ekiditen du, onuragarria izan daitekeena bere aldetik. Edozelan ere, hiperfiltrazio honek eragin mingarriak izan ditzake giltzurrun gaixoetan (9).

5.2. Proteinen ekarpena egoera patologikoan

Azken etapan dagoen giltzurrun gaixotasuna (ESKD) zuten paziente ez diabetikoek parte hartutako ikerketan, 3 talde desberdin ziren: oso proteina gutxiko dieta (VLP), 0,3-0,4 g/kg/egun; proteina baxuak (LP) 0,5-0,6g/kg/egun eta proteina normalak (>0,8 g/kg/egun). Proteina gutxiko (LP) dietak ez zuen dieta normalekiko (NP) ia desberdintasunik erakutsi. Ez dago argi LP dietak eGFRan duen inpaktua NP dietarekin alderatuz. ESKD-dun horietan ez zen aurkitu heriotzan aldaketarik bi dietak alderatutakoan; baina LP dietak ESKDra helduko diren pazienteen kopurua murriz lezake. Berrikuspenak ondorioztatu zuen LP dietek ESKDra aurrera egingo duten 4-5 estadioko GGK duten

paziente kopurua gutxitu lezaketela. Oso proteina gutxiko dietek, ordea, ez dute pronostikoa hobetzen NPrekin alderatuta (10)(3. taula).

3. taula CI: konfiantza tartea; RR: arrisku erlatiboa; ESKD: amaierako etapako giltzurrun gaixotasuna; GFR: glomerulu irazketa- tasa; SMD: estandarizatutako batez besteko aldea (10). *Iturria: Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Urr 4;10:CD001892*

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with normal protein diet	Risk with low protein diet			
Death (all causes)	35 per 1,000	41 per 1,000 (28 to 65)	RR 0.77 (0.51 to 1.18)	1680 (3)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹
ESKD	144 per 1,000	151 per 1,000 (106 to 220)	RR 1.00 (0.73 to 1.33)	1814 (6)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2}
End or change in GFR	The SMD for end or change in GFR was 0.18 lower (0.75 lower to 0.30 higher) with low protein diet compared to normal protein diet		-	1680 (3)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,3}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

Badira proteina ugariko dietak giltzurrun-funtzioari eragin diezazkiokeen bestelako kalteak ere: organoaren masa handiagoa eta histologian behagarria den ehunen kaltea. Animalietan egindako saiakuntzetatik atera daitezkeen ondorioak mugatuak izanda ere, proteina ugariko dieten bigarren mailako efektu fisiopatologikoak gizakiengan ere ager litezke. GGK ezarrita duten pazienteetan bederen, dietaren gutxizko proteinaren ingestioa murriztuz gero (mugatu gabeko proteina ekarpenarekiko), edozein kausarengatik heriotzek % 32 egiten dute behera. Hamazazpi kohortetan batutako datuez baliatuta, proteina ugariko/ karbohidrato gutxiko dietak kausa guztiengatik heriotza-tasa handitzearekin lotuta daudela iradoki da (10).

5.3. Proteinen ingestioa aktibitate fisikorik gabeko norbanako osasuntsuengan zein gaixotasun gabeko patologia aurreko egoeran

Hogeita hamar ikerketa (1-24 hilabeteko luzerakoak) eta guztira 2.160 subjektu aztertu dituen (osasuntsu, obeso, zein Diabetes Mellitus 2 zutenak) 2014ko meta-analisi batean ondorioztatu zen, proteina ugariko dietak glomerulu iragazketa-tasa nabarmenago handitzen zuela (MD: 7,18 ml/min/1,73 m², 95% CI 4,45-9,91, p<0.001), serumeko urean [MD: 1,75 mmol/l, 95% CI 1,13-2,37, p<0,001] eta gernuko kaltzioaren irazketan (MD: 25,43 mg/24h, 95% CI 13,62-37,24, p<0,001) LP/NP protokoloarekin alderatuta (11)(4. taula). Aurkikuntza hau gehienbat proteina iturria animalia zelako azal liteke, jatorri hauetako proteinek duten purina kantitate handiek duten efektuak direla eta. Purina kantitate handiek bihotz-hodietako arriskua handitu dezakete, baita hezueriaren arriskua ere.

4. taula. % 95 CI-rekin adierazitako batez bestekoen aldeak (MD) HP vs NP/LP dieten arteko efektuen emaitzak alderatzeko (11). *Iturria: Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of high vs. normal/low protein diets on renal function in subjects without chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014; 22;9(5):e97656.*

Outcomes	No. of Studies	Sample size	MD	95% CI	p-value	Inconsistency I ²
GFR (ml/min/1.73 m ²)	21	1590	7.18	[4.45, 9.91]	<0.001	52%
Creatinine (μmol/l)	22	1764	-1.42	[-3.50, 0.65]	0.18	37%
Urea (mmol/l)	15	910	1.75	[1.13, 2.37]	<0.001	88%
Uric acid (μmol/l)	8	295	0.18	[-0.08, 0.44]	0.17	3%
Urinary pH	7	210	-0.39	[-0.82, 0.05]	0.07	95%
Urinary Albumin Protein (mg/24h)	11	783	0.30	[-1.83, 2.82]	0.77	63%
Urinary calcium excretion (mg/24h)	10	708	25.43	[13.62, 37.24]	<0.001	90%

Proteina ugariko dietak GIT serumeko urea, gernuko kaltzio-iragazketa eta serumeko azido urikoarekin lotu ziren. Obesoan artean GGKaren arrisku handia kontuan hartuta, pisua galtzeko proteina ugariko dietak (batez ere animalia jatorriko proteinak) gomendatzen dituzten programak kontu handiz maneiatu beharko lirateke (11). Meta-analisi honen jomuga GGKrik ez duten pazienteengan proteina kopuru normaleko eta handiko dietek duten eragina izan zen. Aurkikuntza nagusia proteina ugariko dieta zuten pazienteek GIT, serumeko urea, gernuko kaltzio-iragazketa eta serumeko azido urikoan kontzentrazioen iguera azaldu zutela da.

Saiakuntza kliniko gurutzatu batean proteina ugariko dieta eta proteina normaleko dieta alderatu ziren, zeinetan proteina kopurua 2,4g/kg/24h eta 1,2g/kg/24h ziren, hurrenez hurren. Hogeita lau gazte osasuntsuk zazpi egunez hartu zuten dieta bakoitza, eta hainbat parametro neurtu zitzaizen zazpigarren egunean. Glomerulu-iragazketaren tasa (NP: 125 +/- 5 ml/min; HP: 141 +/- 8 mL/min; P < 0,001) (5. taula) eta iragazketa frakzioa* (NP: 23 +/- 5%; HP: 28 +/- 5%; P < 0,05) nabarmen handitu zen proteina ugariko dietarekin (12). Bestalde, odoleko urea nitrogenatua, serumeko azido urikoa, glukagoia, natriuresia, albuminuria eta urearen iragazpena ere era esanguratsuan handitu ziren proteina ugariko taldean (6. taula). Ikerketak ondorioztatu zuen denbora motzean mantendutako proteina ugariko dietak giltzurruneko hemodinamika eta giltzurruneko azido urikoaren, sodioaren eta albuminaren iragazpenak aldatzen dituela. Era honetan, adi egon behar dugu proteina ugariko dietekin eta berauen efektuekin. Eta aipatutako aldaketek luzetara giltzurrunean kaltea ekar dezaketela ere ondorioztatu zen, baina ezin daiteke ahaztu ikerketak lagin txikia zuela eta denboratarte motzean egin zela.

*Glomerulutik pasako den plasma kantitatean zenbateko likido proportzioa pasatzen den gernura.

5. taula Glomerulu-iragazketaren tasa, giltzurruneko plasma fluxua (RPF) eta kalkulaturako giltzurruneko hodian erresistentzia (RVR) 24 gizonengan, 2 dieten arabera. 1, bolumen guztiak batez bestekoak dira \pm desbiderazio estandarra (SD). 2, 0 taldeak lehendabizi NP dieta burutu eta gero HP egin zuen. 3, 1 taldeak lehendabizi HP dieta eta ostean NP dieta egin zuen (12). *Iturria: Frank H et al. Effect of short-term high-protein compared with normal-protein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy young men. Am J Clin Nutr. 2009; 90(6):1509-1516*

	Group 0: NP→HP ²		Group 1: HP→NP ³	
	n	Mean \pm SD	n	Mean \pm SD
GFR under NP (mL/min)	13	125,7 \pm 4,70	11	124,1 \pm 5,08
GFR under HP (mL/min)	13	141,3 \pm 7,82	11	139,6 \pm 8,20
RPF under NP (mL/min)	13	506,5 \pm 15,54	11	507,5 \pm 19,36
RPF under HP (mL/min)	13	501,2 \pm 25,45	11	490,5 \pm 25,43
RVR under NP (mm Hg \cdot mL ⁻¹ \cdot min ⁻²)	13	99,0 \pm 7,97	11	97,5 \pm 9,02
RVR under HP (mm Hg \cdot mL ⁻¹ \cdot min ⁻²)	13	93,9 \pm 5,51	11	94,3 \pm 7,34

6. taula. Proteina ugariko (HP) eta proteina normaleko (NP) dietak burutu zituzten gizonezko osasuntsuen gernuko aldaera kimikoak (12). *Iturria: Frank H et al. Effect of short-term high-protein compared with normal-protein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy young men. Am J Clin Nutr. 2009; 90(6):1509-1516.*

	NP diet	HP diet	P value ³
Urinary albumin (mg/24 h)	8,7 \pm 7	18,3 \pm 7	<0,05
Urine pH	6,45 \pm 0,39	5,79 \pm 0,47	<0,05
Specific gravity	1020 \pm 10	1020 \pm 5	NS
Sodium excretion (mmol/d)	173,4 \pm 64	215,6 \pm 53	<0,05
Urea nitrogen excretion (mg/d)	5094 \pm 1589	13915 \pm 2275	<0,01
Creatinine excretion (mg/d)	1796 \pm 292	1989 \pm 381	0,12

Hala ere, beste era bateko jarrera duten ikerketak ere agertu dira. GGK garatuta ez zuten pertsona obesoetan 3 urteko saiakuntza kliniko aleatorizatu egin zen, guztira 310 parte hartzaile batu zituen. Egindako dietak hasierako gorputz-masaren \geq 8 galtzea zuen helburu, mantentze fase batez jarraitua. LP (proteina baxua) taldeak 1,0 g/kg/egun proteina kontsumituko zituen; MP (bitarteko proteina kopurua) dieta 1,3 g/kg/egun \sim 15 proteina, % 55 karbohidratoak eta bitarteko indize gluzemikoa (GI, \geq 56)- eta HP (proteina kopuru handia) dietak 1,6g/kg/egun \sim 25 proteina, % 45

karbohidrato eta indize gluzemiko txikiagoa (≤ 50)- alderatu ziren. Bi dietetan gantzen ingestioa % 30ekoa zen. Era berean, ariketa fisikoa egiterakoan bi talde banatu ziren: bata intentsitate handiko ariketa fisikoa 75 minutu/aste eta besteak bitarteko intentsitatea zuen ariketa egin zuen 150 min/aste. Bi programek >4.200 KJ/asteko (1.000Kcal inguru) gastua bilatu zuten. Giltzurrunaren funtzioa 24h-ko gernuan kreatininaren argitzea neurtuz aztertu zen, estimatutako glomerulu iragazketa (eGIT) CKD-EPI formula erabiliz kalkulatu zelarik. Kreatininaren argitzea, gernuko kreatinina, eta serumeko urearen aldaketak, urearen iragazpenarekin batera kalkulatu, estimatutako proteinen ingestioarekin zuzenean lotu ziren ($p < 0,0001$) (7. taula). Saiakuntza klinikoarekin ondorioztatu da ez dagoela proteinen ingestioa handitzeak (oinarrizko proteinen ingestioa edozein delarik ere) giltzurrunetan kalterik sor dezakeen iritziari eusteko oinarririk. Saiakuntzaren aurkikuntza nagusia da proteinen ingestio handiagoa ($>1,6$ g/kg/egun) ez zegoela giltzurrunaren funtzio galerarekin erlazionatuta, pisu galerarentzako eta osteko mantenurako urte bateko interbentzioaren ostean, diabetes aurrekoa aurkeztu zuten helduetan. Norbanako osasuntsuengan, kalorien ingestioan % 30era arteko proteinen ingestioak ez du erakutsi giltzurrunean eragin kaltegarririk (13).

7. taula. Estimatuako proteinen ingestioaren (urearen irazketaren aldaketen bidez kalkulatu) eta giltzurrunaren funtzioaren aldaketa urte bateko epean (13). *Iturria: Møller G et al. Higher Protein Intake Is Not Associated with Decreased Kidney Function in Pre-Diabetic Older Adults Following a One-Year Intervention-A Preview Sub-Study. Nutrients. 2018; 10(1).*

3. Estimated Protein Intake (g/kg/Day) Calculated from the Urine Excretion						
Variable	n	Unadjusted (p ± SE)	p-Value	n	Adjusted (p ± SE)	p-Value
Δ Creatinine clearance (ml/min)	28	29.86 ± 1.21	<0.001	28	22.88 ± 1.84	<0.001
Δ eGFR (ml/min/1.73 m ²)	30	2.26 ± 1.12	0.128	28	3.42 ± 1.56	0.131
Δ Urinary Albumin:Creatinine ratio (ACR)	30	-1.22 ± 0.42	0.008	28	-0.87 ± 0.24	0.002
Δ Urea:Creatinine Ratio (URR)	30	0.44 ± 0.22	<0.001	28	11.75 ± 2.80	<0.001
Δ S-Creatinine (μmol/L)	30	-2.14 ± 1.11	0.198	28	-1.58 ± 1.31	0.12
Δ S-Urea (mmol/L)	30	0.62 ± 0.16	<0.001	28	0.46 ± 0.15	<0.001

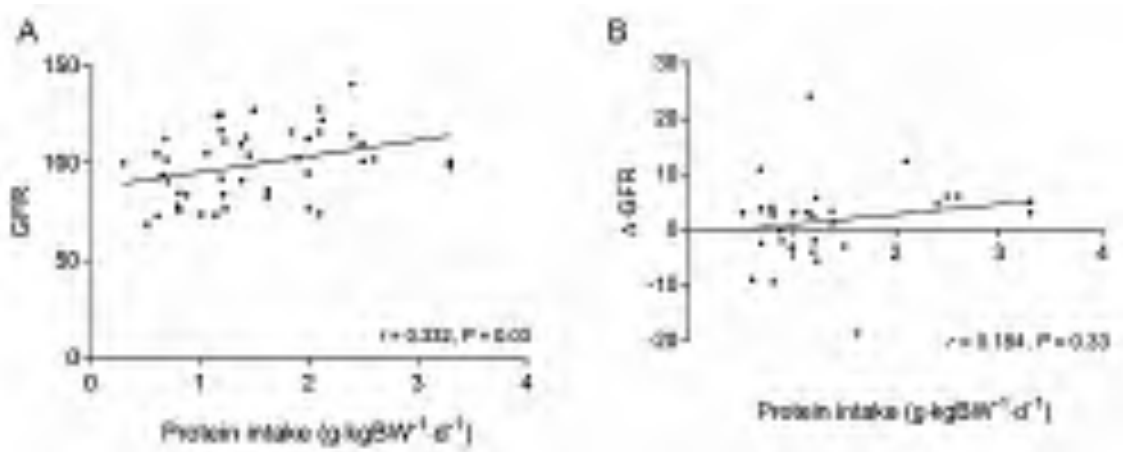
All values are beta ± SE. Statistical differences between changes is based on analysis of covariance. Beta is the slope coefficient of covariance measures, per 1 unit change in estimated protein intake (g/kg/day) from assay variation. Model Adjusted for age, gender, physical activity (sedentary and vigorous), and study site (the University of Copenhagen, the University of Helsinki, the University of Auckland, the University of Navarra, and the University of Nottingham). Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; S-Creatinine, serum creatinine; S-Urea, serum urea.

2018an argitaratutako meta-analisi batean 2144 laborpen berriak ziren, horietatik testu osoko 40 berrikuspen egiteko (14). Horietatik 28 ikertuak izan ziren eta 1358 parte hartzailearen datuak batu zituen. Bi taldetan banaturik HP taldeak $>1,5$ g/kg/egun edo energiaren >20 edo >100 g/egun hartuko zituen; eta NLP taldeak, HP taldearekin alderatuta %5 gutxiago, ikerketan sartzeko. >4 eguneko iraupena zuten ausazko saiakuntza klinikoak hartu ziren ikertzeko. Ikerketan onartua izateko irizpideen artean pertsona osasuntsua, obesoa, HTA eta 2 motako DM zutenak zeuden. Ikerketatik kanpo geratu ziren 1 motako DM, GGK, proteinuria edo giltzurrun-kaltea adieraz zezaketen edozein markatzaile zuten pertsonak.

Emaizak alderatzerakoan, GGKrik ez zuten norbanakoetan HP (1.81 + 0.60g/kg/egun) eta NLP (0,93 + 0,51 g/kg/egun) dietak alderatu ziren. Jatorriz, Brenner et al.-ek proposatu zuten glomeruluaren hiperfiltrazioaren eta giltzurruneko kaltearen arteko harremana, eta horretan GIT handipena nefronen galera konpentsatzeko erantzuna zela iradoki zen. Ebidentziak aurkeztu duen informazioaren aldarrien artean, proposamenetako bat da gizakiengan, proteinen elikatzearen edo beste estimulu batzuen (haurdunaldia, nefrektomia...) aurreko hiperfiltrazio glomerularra giltzurrun osoan ematen dela, giltzurruneko odol fluxua handitzearen ondorioz. Meta-analisiko azpianalisen

artean proteinen osteko (post) dosi menpeko efektua behatu zen proteinen eta GFRaren artean. Beste alde batetik, nahiz eta aipatutako proteinen dosi-erantzun efektua post GFR aldaketan esanguratsua izan, ez zen harreman esanguratsurik aurkitu proteina dosi eta GFR aldaketaren artean interbentzioa egin ostean (14) (3. irudia). Honek esan lezake, nahiz eta proteinek erlazionatutako GFR handipena egon, honen dosi handipenek GFR aldaketekin loturarik erakutsi ez dutenez, proteinei ezin zaiela efektu hau egotzi.

3. irudia. A: Proteinen ingestioaren eta ondorengo eGITren arteko dosi-erantzunetako efektuaren arteko erregresio lineala ($r = 0,332$, $p = 0,03$). B: GFR aldaketa (Δ GFR) interbentzioari erantzuten pertsona osasuntsuetan ($r = 0,184$, $p = 0,33$). GFR eta Δ GFR ml/min edo ml/min/1,73m² eran irudikatu da, ikerketaren arabera argiketa edo eGFR neurketa eman delako. BW: gorputz-masa; eGFR: estimatutako glomerulu iragazketa-tasa; GFR: glomerulu iragazketa-tasa (14). *Iturria: Devries MC et al. Changes in Kidney Function Do Not Differ between Healthy Adults Consuming Higher- Compared with Lower- or Normal-Protein Diets: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutr. 2018; 148(11):1760-1775.*



5.4. Proteinek gernuan eragin ditzaketen aldaketak

Ikerketa batean 74 atletaren gernu-lagina aztertu zen proteina kantitatea neurtzeko asmoz, gernuak eman dezakeen informazioa baliatuta. Lagin horietako batzuk baztertuak izan ziren proteinuria sortzen zuen baldintzaren bat izatearren, edo lagina alda zezakeen baldintzaren bat aurkezteagatik. Aukeratutako artean sortu zen talde esperimentalak, zeinak proteina osagarrien (era artifizialean sintetizaturiko proteinak) kontsumoaren aurrekariak zituzten gizabanakoak batuko zituen, kontrol taldeak proteina osagarrien kontsumorik hartzen ez zuten banakoak batuko zituelarik. Proteina osagarriek giltzurrunen funtzioa kaltetzen ez dutela ondorioztatu zen, eta mikroproteinurian (giltzurrunen kaltearen susmarazi) ez zuela aldaketa esanguratsurik eragin ($p = 0.4564$), emaitzei behatuta. Dena dela, etorkizunean proteina osagarriak giltzurrunaren funtzioa alda dezaketen egoera edo patologia dituzten taldeetan aztertu beharko litzateke (15).

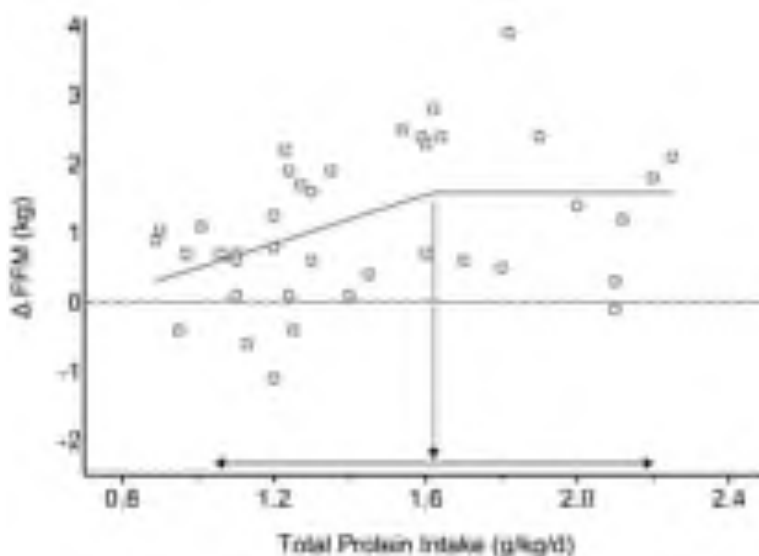
5.5. Proteinek kirolarietan eragindako ondorioak

Hainbat egoeratan gertatzen da proteinen kontsumoa. Batetik pisua galtzeko, eta oso ohikoa den beste eremu batean, gimnasioan aritzen diren pertsonen muskulu-masa handitzeko. Honen harira, 49 ikerketa eta guztira 1.864 norbanako aztertu zituen meta-analisi batek (16), proteinen ingestioa handitzeak zekartzen efektuak neurtzen zituztenak. Erresistentziarako Entrenamendua (EE) eta proteina osagarriak (sintetikoak, gehienetan esnearen eratorriak, hauts formatuan salduak, irabiakiak edo bestelakoak prestatzeko) konbinatzen zituzten ausazko kontrolatutako saiakuntzak hartu ziren

kontuan. EEren irizpideak betetzeko, >6 asteko iraupena izan behar zuen eta astean 2 entrenamendu baino gehiago egin behar zuten parte hartzaileek. Horietan bi talde banatu ziren; bata proteinak osagarriak hartuko zituen, beste agente hipertrofia sortzailerik hartu gabe. Honela, entrenamenduek 6-52 astez iraun zuten (13 ± 8 aste) eta entrenamenduek 2-5 egun/aste izan ziren (3 ± 1 egun/aste). Entrenamenduak 1-14 ariketa (7 ± 3 ariketa/sesio), 1-12 serie/ariketa (4 ± 2 serie/ariketa) eta 3-25 errepikapen/serie (9 ± 4 errepikapen/serie) izan ziren. Proteina osagarriak hartzen zituen taldeak proteinen ingestioa handitu zuen (23 ± 14 g/egun; $p=0,004$), kontrol taldean aldaketa esanguratsurik agertu ez zelarik (1 ± 14 g/egun; $p=0,83$). Hogeita hiru saiakuntzatan batutako datuetan, kalorien kontsumoa (kcal/egun) ez zen aldatu luzatutako EEekin eta proteina osagarriekin, ezta aldaketa esanguratsurik aurkitu proteinak hartzen zituzten eta kontrol taldekoen artean (Δ proteina hartzaileen taldea: 50 ± 293 kcal/egun, Δ kontrol taldea: 70 ± 231 kcal/egun, $p=0,71$).

Proteina osagarriek EEk eragindako 1RM (errepikapen maximoa) eta GGM (gantzik gabeko masa) irabazietan hobekuntza zekarrela izan zen ikerketako aurkipen nagusia. GGMn aldaketak nabariagoak izan ziren entrenatutako norbanakoetan ($0,75$ kg ($0,09, 1,40$), $p=0,03$) eta norbanakoa zenbat eta adintsuagoa izan, orduan eta efektu txikiagoa lortuko zuen ($-0,01$ kg ($-0,02, -0,00$), $p=0,002$). Proteina osagarritasunak $1,62$ g/kg/egun-etik gora, ez zituen GGM irabaziak era esanguratsuan handitu (4. Irudia).

4. Irudia. Proteinen ingestio totalaren (g/kg/egun) eta gantzik gabeko masaren aldaketaren (Δ FFM) segmentuko erregresio lineala, X izpien absortziometria bidez neurtua. Zirkulu bakoitzak ikerketa bateko talde bat irudikatzen du. Lerro eteneko geziak eten puntua adierazten du: $1,62$ g/kg/egun $p = 0,079$. Lerro jarraituko geziak % 95 CI ($1,03-2,20$) adierazten du (16). *Iturria: Morton RW et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. Br J Sports Med. 2018; 52(6):376-384.*



Honela, proteina osagarriei egotzi diezazkiokeen onurak ohiko proteinarekin lor daitezkeela esan liteke, eta osagarriek helburua lortzen lagunduko gaituztela. Bestalde, entrenatutako banakoek masa-irabazi nabariagoak dituzte, berauek duten proteina aprobeatzeko ahalmena handiagoa delako, ez indarrean osagarriak hartu dituztelako.

Proteinen kontsumoa, beraz, erabilgarria eta garrantzitsua da EE egiten dutenetan. Literaturak dio norbanako aktiboetan $1,4-2,2$ g/kg/egun-eko kontsumoa beharrezkoa dela. Modu honetan, saiakuntza batean proteina oso ugari dietek ($4,4$ g/kg/egun) entrenatutako gizon zein emakumeen gorputzean zuen eragina ikertu zen (17). Entrenatutako pertsonekin egindako 8 asteko saiakuntzaren ostean, 20 parte hartzaile HP taldean eta 10 kontrol taldean, ondorioztatu zen HP (proteina ugari) dieta hiperkalorikoek ez dutela gantz-masa handitze, baizik eta GGM (gantzik gabeko masa). Ez zen bigarren mailako efektuak (gibel- edo giltzurrun-mailan) neurtzeko odol analitkarik egin. Nahiz eta

muskulu-masa handitu (helburuen arabera onuragarria da), ez da giltzurruneko edo gibleko kalterik aztertu, eta horrek beraz ikerketari balioa kentzen dio berrikuspen honetan ikertu nahi den puntuaren inguruan, ez baitzelako giltzurruneko kalterik neurtu.

Aurretik ikusita geneukan 1,62 g/kg/egun proteina kantitate baino altuagoek ez zekartzatela GGM masa handipen esanguratsurik, entrenatu gabeko norbanakoetan bederen. Literaturak ordea, aipatzen du gure helburuak betetzerako orduan 2-2,5 g/kg/egun ere hartzea dagoela. Beste kasu batzuetan ere kantitate altuagoak bilatu dira. Kasu honetan EEan sartuta zeuden 12 gizon osasuntsuk boluntario aurkeztu zuten bere burua 16 astez. Hauetan, 8 astez HP dieta (3,3+0,8 g/kg/egun) ezarri zitzaion erdiari, normala (2,6+0,8 g/kg/egun) beste erdiari, eta beste 8 astez taldeak aldatu ziren, saiakuntza gurutzatua sortzeko. Biei antolatutako EE astuna egokitu zitzairen. HP taldeak, kontrol taldeak baino esanguratsuki kaloria gehiago kontsumitu zituen ($p < 0,05$) (18), bi taldeen artean dietaren egituran alderik ez zegoelarik. Gorputz-konposaketan edo osasun-markatzaileetan ez zen aldaketa esanguratsurik aurkitu, ez talde batan ez bestean. Odol analisisien bidez neurtuta (profil orokorra, giltzurrun-profila eta gibel-profila, lipidoen profila barne), ez zen bigarren mailako efekturik (adibidez odoleko lipidoetan, glukosan, giltzurrunetan giblean eta abar) proteinen ingestioarekin lotura zutenik aurkitu. Saiakuntzari egotzitako ondorioak: entrenamendua nabarmen aldatzen ez duten entrenatutako gizonetan, proteina ugariko dieta kontsumituta (2,6-3,3 g/kg/egun), 16 asteren epean ez dago aldaketarik odoleko lipidoetan edota giltzurrun zein gibelen markatzaileetan. Aztertutako epean, ikusi da HP dietak eta EE astunarekin efektu positiboa dutela gorputz-konposaketan, baina osasunerako ondoriorik gabe. Esan beharra dago dieta normaleko taldean proteinen kontsumoak aski erraz gaintzen zuela (bikoiztu ere) MOEk gomendatzen duen kantitatea: 2,6 g/kg/egun vs 1-1,2 g/kg/egun.

5.6. Eztabaida

Berrikuspen honetan batu diren iturrietako ondorioak aztertuta, bi jarrera nagusi bereiz litezke: (i) proteina kontsumoarekin adi ibiltzeko mezua darabiltenak, honen gehiegizko ekarpenak epe luzean kalte egingo bailioke giltzurrunaren funtzioari; eta (ii) proteina kantitate handien kontsumoaren alde daudenak, honek giltzurrun osasuntsuetan kalterik sortzen ez omen duelako.

Proteinen gehiegizko kontsumoaren aurkako argudioen artean aintzat har daiteke aktibo ez diren gazteengan, nahiz eta osasuntsu egon, proteina gehiegi jateak eGITn gernuan eragiten dituzten aldaketak dira (12). Era berean, HP dietek GGK duten pertsonengan jazarpen esanguratsua sortzeko ahalmena daukatenez, ekidin beharko lirake. Meta-analisi batean behatu zenez, HP dietak nabarmenago handitzen ditu GIT eta gernuko kaltzioaren iraizketan, LP/NP protokoloarekin alderatuta (11); meta-analisisan ondorioztatu zen, beraz, proteina ugariko dietek giltzurrun-funtzioan aldaketak eragin zitzaitezela eta epe luzera kalte potentziala ere. Beste ikerketa batean ikusi zen proteina anitzen ingestio glomerulu-hiperfiltrazioarekin eta hiperemiarekin lotuta dagoela, eta era berean GGKren progresioarekin, proteinuria handitzearekin; diuresiarekin, natriuresiarekin, kaliuresiarekin eta odol-presioaren aldaketekin, nefrolitiasia (giltzurruneko kalkuluak) pairatzeko arrisku handiagoarekin, eta hainbat aldaketa metabolikorekin (1). Animalietan, bereziki arratoietan (7) eta txerrietan (8), glomeruluen esklerosia gertatzen da proteina ugariko dieten eraginez, baina oraindik ez dakigu gizakiengan ere fenomeno hau gertatzen den.

Beste alde batetik, orain arteko ikerketetan pertsona osasuntsuengan proteinek kalterik ematen ez dutela iradoki da (19, 20).

Proteinak seguruak direla eta norbanako osasuntsuetan bigarren mailako ondoriorik ez dakartela eusten dutenek proteina kantitate oso handietan (3,3 g/kg/egun) ere ez dagoela odoleko lipidoetan edota giltzurruneko zein gibleko markatzaileetan aldaketarik (13) dute argudio. Proteinen iturria edozein delarik ere, natural zein sintetiko (proteina osagarriak), giltzurrunen funtzioa kaltetzen ez dutela ondorioztatu zen, eta mikroproteinurian (giltzurrunen kaltea susmarazten duena) ez zuela ondoriorik, emaitzei behatuta (15). Egoera potentzialki patologikoa (baina gaixotasun ezarririk gabe)

duten pertsonetan ere ez da behatu giltzurrun kalterik HP dieta hartutakoan (13). Zenbait meta-analisi ere proteinen kontsumoaren alde agertu dira: proteinen kontsumoak GGM handitzen duela adierazten du, nahiz eta entrenatu gabeko pertsonen 1,62 g/kg/egun-etik gora onura esanguratsurik ez erakutsi, ez baitute hartutako proteinak aprobetxatzeko horrenbesteko ahalmenik (16). Azkenik, joan den 2018ko azaroan argitaratutako meta-analisi batek pertsona osasuntsuak, obesoak, HTA eta 2 motako DM zutenak ikertu zituen. HP taldean kontsumoa >1.5 g/kg/egun izan zen. Nahiz eta proteinen dosi-erantzunetako efektua post GFR aldaketan esanguratsua izan, ez zen harreman esanguratsurik aurkitu proteina dosi eta GFR aldaketaren artean interbentzioa egun ostean (14).

Zoritxarrez, proteina ugariko dieten ulermen sakona mugatua da, historikoki dieta hauen onarpena txikia izan baita. Ez da gizakietan epe luzeko proteina ugariko ingestioaren ikerketa zorrotzik egin (ikerketa askok eta askok 8-12. astetan moztu izan dute saiakuntza, eta gehienez 6-12 hilabeteetan jotzen du muga), gehiengoa tarte motzean geratzen delarik, eta proteina ugariko dietek pertsona obesoetan daukaten efektuaren datuak oso eskasak direlako.

Edozein kasutan, nahiz eta norbanako osasuntsuengan proteina ugariko dietak egiterakoan giltzurrunekin zerikusi duten kontraindikaziorik ez egon, arrisku hipotetikoak berrikusi beharko liriateke pazientearekin, hau da, norbanakoari moldatu. Era berean, proteina ugariko dietek GGK duten pertsonetan jazarpen esanguratsua sortzeko potentziala daukatenez, egoera horretan ekidin egin beharko liriateke. Kontuan hartu beharko litzateke GGK isilpeko gaixotasuna denez gero (gogoratu 30 urtetik aurrera ,GIT 10ml/min inguru jaisten dela hamarkada bakoitzeko, eta populazioaren %20tik gora duela GGK, hasierako estadioetan bada ere), pertsona orok plasmako kreatininaren neurketa eta proteinuriaren test arina egin beharko lukeela horrelako dietarik hasi aurretik.

Beraz, baliteke proteinen kontsumoa ez izatea giltzurrun-funtzioaren galeraren errudun, baina badakigu GGKren progresioan parte hartzen duela. Hau ikusita, planteatu beharra dago proteina ugariko dietak dituzten pertsonen ez ote duten oinarrian isilpeko gaixotasunen bat, GGKra bideratuta dagoena.

Proteinen kontsumoa babesteko edo baztertzeko jarrerak aztertu dira. Orain arte ikusitakoa laburtzeko, hurrengo taulan bildu dira eztabaidan alderatutako argudioak (8. taula).

8. taula

Proteina ugariko dieten AURKA	Proteina ugariko dieten ALDE
-Animalietan glomerulu-esklerosia eta giltzurrunen fibrosia dakarte.	-Gizakietan, animalietan behatutako fenomenoak ematen diren ez dakigu.
-Gehiegizko kontsumoak eGFRan eta gernuan aldaketak sortzen ditu. Nahiz eta osasuntsu egon, honek kalte potentziala dauka.	-Pertsona osasuntsuetan 3,3 g/kg/egun arteko kontsumoak ez du kalterik erakutsi giltzurrun zein gibeledako markatzaileetan.
-Nefrolitiasia sor dezakete.	-Pertsona osasuntsuenagan proteinen kontsumoak (iturria edozein delarik ere) ez du proteinuria ekartzen duenik erakutsi.
-Giltzurruneko Gaixotasun Kronikoaren progresioa eragiten dute, proteinuria handituz. Proteinen murrizpenak, bukaerako etapan dagoen giltzurruneko gaixotasuna (ESKD) duten pertsonen kopurua murriztu dezake.	-Ez dute Giltzurruneko Gaixotasunik sortzen, oinarrian giltzurrun kalterik ez badago (HTA, DM motako arrisku faktoreak izanda ere).
-Ikerketek iraupen mugatua dute. Ez dakigu 5, 10 edo 15 urteren buruan pertsona osasuntsuetan dieta hauek kalterik eman dezaketen ala ez.	-Giltzurrun-funtzioa egokia izanda, eta dieta egokia (batez ere landare jatorriko proteinek) kirolarekin konbinatuta, proteinek ez dute arriskurik.

6. Etxera eramateko hausnarketa

- Proteina ugariko dietak kaloria kopuru handiko dieta baten barnean proportzio egokian, hau da, balio osoan altuak, baina kaloria guztien <25 izanda, ez dute zertan kaltegarriak izan.
- Proteina ugariko dietak, ariketa fisikoarekin bat datorren dieta baten barruan (eta EEan arituak direnen artean), ez dute zertan kaltegarriak izan. Nahiko erraza da EEan zein beste kiroletan biziki dabiltzaneren artean 1,6 g/kg/24 proteina kopurutik igotzea, kalorien beharra asetzeko.
- Kirola edo EE egiten hastean proteinen behar txikiagoak daude muskulu-masa txikiagoa izateagatik, eta beronen asimilazio txikiagoarengatik ere. Honek azal lezake zergatik aurkitu den >1,62 g/kg/egun ez duela aldaketa nabarmenik erakusten.
- Proteinen kopuru handiak eragiten duen hiperfiltrazioak ez du zertan patologikoa izan, baldin eta oinarritzko GGKrik ez badago (gogoratu beharra dago askotan isilpeko zergati bat dagoela, edo hainbat faktore batera). Proteinek bestalde oinarrian eta ezkutaturik zegoen gaixotasunaren progresioa eragingo lukete.
- Proteinek filtrazioan eragiten duten handipena egokitze fisiologikoarekin batera doan arren, izan liteke denbora luzez mantenduta handipen horrek giltzurrunei kalte egitea.
- GGKn, batez ere proteinuria dagoen kasuetan, ezin daiteke gomendatu proteina ugariko dieta egitea.
- Baliteke dietako proteinak asko murrizteak ez duela GGKren progresioa eteten, baina GGKren 4. eta 5. estadioetan dauden pazienteetan, amaierako estadiora heltzeko denbora luzatzen dela.
- Gizartean dagoen “ezkutuko” GGKren prebalentzia uste baino handiagoa dela jakinda, proteina ugariko dieta batean abiatu aurretik, dagozkien kontrolak egin beharko lirateke.
- Saiakuntzak epe motzekoak dira, eta ez da kalte histologikoa edo zeharkako markatzailerik bilatu. Honela, proteinen ingestioa noiz den gehiegizkoa eta noiz kalte ematen duten esatea oso lantsua eta lausoa bihurtzen da.

7. Jakinarazpenak

Autoreek adierazi egiten dute, argitalpen honek ez daukala inolako interes gatazkarik.

8. Erreferentzia bibliografiak

1. Friedman AN. High-protein diets: potential effects on the kidney in renal health and disease. Am J Kidney Dis. 2004; 44(6):950-62. Eskuragarri: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(04\)01253-3/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(04)01253-3/fulltext)
2. Gaínza de los Ríos, J. Insuficiencia Renal Aguda. Hemen: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al Día [Internet]. Santander: Sociedad Española de Nefrología; c2018 [Eguneratuta: 2018-06-25; Kontsulta: 2019-02-11]. 21 or. Eskuragarri: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-insuficiencia-renal-aguda-158>

3. Lorenzo V. Enfermedad Renal Crónica. Hemen: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al Día [Internet]. Santander: Sociedad Española de Nefrología; c2018 [Eguneratuta: 2018-06-25; Kontsulta: 2019-02-11]. 29 or. <http://nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>
4. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20(3):209-14. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089195/>
5. Friedman AN, Yu Z, Juliar BE, Nguyen JT, Strother M, Quinney SK, Li L, Inman M, Gomez G, Shihabi Z, Moe S. Independent influence of dietary protein on markers of kidney function and disease in obesity. *Kidney Int.* 2010; 78(7):693-7. Eskuragarri: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)54603-6/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)54603-6/fulltext)
6. Aluko EO, Nna VU, Adekunbi DA. The Possible Mechanisms through Which Dietary Protein Increases Renal Blood Flow and Glomerular Filtration Rate . *Br J Med Med Res.* 2015; 7(6): 458-469. Eskuragarri: http://www.journalrepository.org/media/journals/BJMMR_12/2015/Feb/Aluko762015BJMMR16214.pdf
7. Wakefield AP, House JD, Ogborn MR, Weiler HA, Aukema HM. A diet with 35% of energy from protein leads to kidney damage in female Sprague-Dawley rats. *Br J Nutr.* 2011; 106(5):656-63. Eskuragarri: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/diet-with-35-of-energy-from-protein-leads-to-kidney-damage-in-female-spraguedawley-rats/9B91003F499906F19B52BA3FFCD67A9D>
8. Jia Y, Hwang SY, House JD, Ogborn MR, Weiler HA, O K, Aukema HM. Long-term high intake of whole proteins results in renal damage in pigs. *J Nutr.* 2010; 140(9):1646-52. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/jn/article/140/9/1646/4600299>
9. Bankir L, Bouby N, Trinh-Trang-Tan MM, Ahloulay M, Promeneur D. Direct and indirect cost of urea excretion. *Kidney Int.* 1996; 49(6):1598-607. Eskuragarri: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)59526-4/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)59526-4/pdf)
10. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Urr 4;10:CD001892. Eskuragarri: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001892.pub4/full>
11. Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of high vs. normal/low protein diets on renal function in subjects without chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 22;9(5):e97656. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031217/>
12. Frank H, Graf J, Amann-Gassner U, Bratke R, Daniel H, Heemann U, Hauner H. Effect of short-term high-protein compared with normal-protein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy young men. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90(6):1509-1516. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/ajcn/article/90/6/1509/4598074>
13. Møller G, Rikardt Andersen J, Ritz C, P Silvestre M, Navas-Carretero S, Jalo E, Christensen P, Simpson E, Taylor M, Martinez JA, Macdonald I, Swindell N, Mackintosh KA, Stratton G, Fogelholm M, Larsen TM, Poppitt SD, Dragsted LO, Raben A. Higher Protein Intake Is Not Associated with Decreased Kidney Function in Pre-Diabetic Older Adults Following a One-Year Intervention-A Preview Sub-Study. *Nutrients.* 2018; 10(1). Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793282/>
14. Devries MC, Sithamparapillai A, Brimble KS, Banfield L, Morton RW, Phillips SM. Changes in Kidney Function Do Not Differ between Healthy Adults Consuming Higher- Compared with

- Lower- or Normal-Protein Diets: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr.* 2018; 148(11):1760-1775.
- Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6236074/>
15. Pomerantz A, Blachman-Braun R, Vital-Flores S, Berebichez-Fridman R, Aguilar-Mendoza JP, Lara-Villalón D. Protein supplement consumption and its possible association with kidney damage in Mexican elite athletes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016; 54(1):42-7. Eskuragarri (esp): <https://www.researchgate.net/publication/292154598> Protein supplement consumption and its possible association with kidney damage in Mexican elite athletes
 16. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, Schoenfeld BJ, Henselmans M, Helms E, Aragon AA, Devries MC, Banfield L, Krieger JW, Phillips SM. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med.* 2018; 52(6):376-384. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5867436/>
 17. Antonio J, Peacock CA, Ellerbroek A, Fromhoff B, Silver T. The effects of consuming a high protein diet (4.4 g/kg/d) on body composition in resistance-trained individuals. *J Int Soc Sports Nutr.* 2014;11:19. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022420/>
 18. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Vargas L, Peacock C. The effects of a high protein diet on indices of health and body composition--a crossover trial in resistance-trained men. *J Int Soc Sports Nutr.* 2016; 13:3. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715299/>
 19. Walser M. Effects of Protein Intake on Renal Function and on the Development of Renal Disease. Hemen: Institute of Medicine (US) Committee on Military Nutrition Research. The Role of Protein and Amino Acids in Sustaining and Enhancing Performance [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999 [Kontsulta 2019-02-11] [18 or.]. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK224634/>
 20. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Vargas L, Tamayo A, Buehn R, Peacock CA. A High Protein Diet Has No Harmful Effects: A One-Year Crossover Study in Resistance-Trained Males. *J Nutr Metab.* 2016;2016:9104792. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078648/>

Snoezelen terapia: zazpi funtsezko zentzumenen ahalmena

Snoezelen therapy: the power of the seven senses

^{1,2} Irantzu Rico-Barrio, ³ Janire Rojas, ^{1,2} Ianire Buceta, ^{1,2} Nagore Puente, ^{1,2} Maitane Serrano eta ^{1,2} Pedro Grandes

¹ Neurozientziak Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea, E-48940, Leioa, Bizkaia, Euskal Herria.

² Achucarro Basque Center for Neuroscience, UPV/EHU Zientzia Parkea, E-48940, Leioa, Bizkaia, Euskal Herria.

³ Terapia klinikoak-Errehabilitazioa Saila, International Snoezelen Association professional e,V- ISNA Erakundea, Alemania.

irantzu.rico@ehu.eus

Laburpena

Snoezelen terapia, zentzumen anitzeko terapia (ZAT) ez-farmakologiko eta psikosoziala da; zazpi funtsezko zentzumenen estimulazioan edo erlaxazioan oinarritzen dena, hain zuzen ere. Pertsonon ongizatea eta norberaren bizi-kalitatea hobetzea du helburu nagusia. Ikusmen, entzumen, ukimen, dastamen, oreka, propiozepzio eta usaimen zentzumenak hainbat objekturen bitartez kitzikatzen dira: argiztapen artifizialaren, musika lasaigarri edo terapeutikoaren, ehundura ezberdinen eta hainbat lurrinen eta elikagaien bidez, besteak beste. Terapia honen erabilera dementziaren sintoma fisiologikoak eta portaera-aldaketak arintzeko hautabide eraginkor gisa bistaratu da azken hamarkadan. Dementia etengabeko narriadura kognitiboa eragiten duen gaixotasun kronikoa eta atzeraezina da; baita sintoma fisiko, fisiologiko eta portaera-aldaketa nabarmenak eragiten dituen gaitz neurologikoa ere. Oldarkortasuna, depresioa, antsietatea, gogogabezia, loezina eta elikadura-nahasmendua dira dementzia gaixotasunean deskribatu izan diren eta Snoezelen terapiak hobetzen dituen sintoma fisiologiko eta portaera-aldaketa ohikoenak. Horrez gain, aipatzekoak dira Rett sindromea, garun-lesio traumatikoa, zainketa aringarrietako programetan eta garun-paralisan Snoezelen terapiak eragiten dituen onura nabarmenak. Azterlan honek Snoezelen terapiaren inguruko hainbat ikerketa biltzen ditu. Kontzeptuaren deskribapen zehaztua eta Euskal Herriko udalerrietan azken urteotan terapia honi eman zaion erabilera terapeutikoaren zein pedagogikoaren azalpen orokorra azaltzen dira. Horrez gain, hainbat gaixotasunen aurrean terapia honek ekar ditzakeen efektu mesedegarrien edo mugen eta gabezien deskribapena jorratuko da ikuspuntu kritiko batetik.

Gako-hitzak: Snoezelen, zentzumenak, terapia, estimulazioa, erlaxazioa, dementzia.

Abstract

Snoezelen, a multi-sensory stimulation therapy described as a nonpharmacological psychosocial intervention, is based on the stimulation or relaxation of the primary senses of sight, hearing, touch, taste, balancing, proprioception and smell, through the use of lighting effects, meditative or integrative music, tactile surfaces, and the odors of relaxing essential oils. The main objective of this multi-sensory therapeutic approach is the personal wellbeing of people. It has become increasingly

popular in the last decades given its efficacy to alleviate the behavioral and psychological (BPSD) symptoms usually observed and described in dementia illness. Dementia is a chronic, irreversible and neurological disease that is characterized by a progressive cognitive deterioration and a wide range of behavioral and psychosocial problems including aggression, depression, anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, agitation, sleeping disturbances, and eating disorders. In addition, a few studies have also reported the possible application of this therapy in other diseases such as Rett syndrome, traumatic brain injury, palliative care or cerebral paralysis. This review collects Snoezelen information of various articles offering a detailed description of the concept. It also explains the pedagogical and therapeutic used of the therapy that is taking place in villages of the Basque Country, giving a critical view of the beneficial effects and shortcomings that Snoezelen therapy can bring for treating brain diseases.

Keywords: Snoezelen, senses, therapy, stimulation, relaxation, dementia.

Bidalia: 2019ko urtarrilaren 24an.

Onartua: 2019ko maiatzaren 21ean.

<https://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2019.230>

1. Sarrera: Snoezelen kontzeptuaren deskribapena

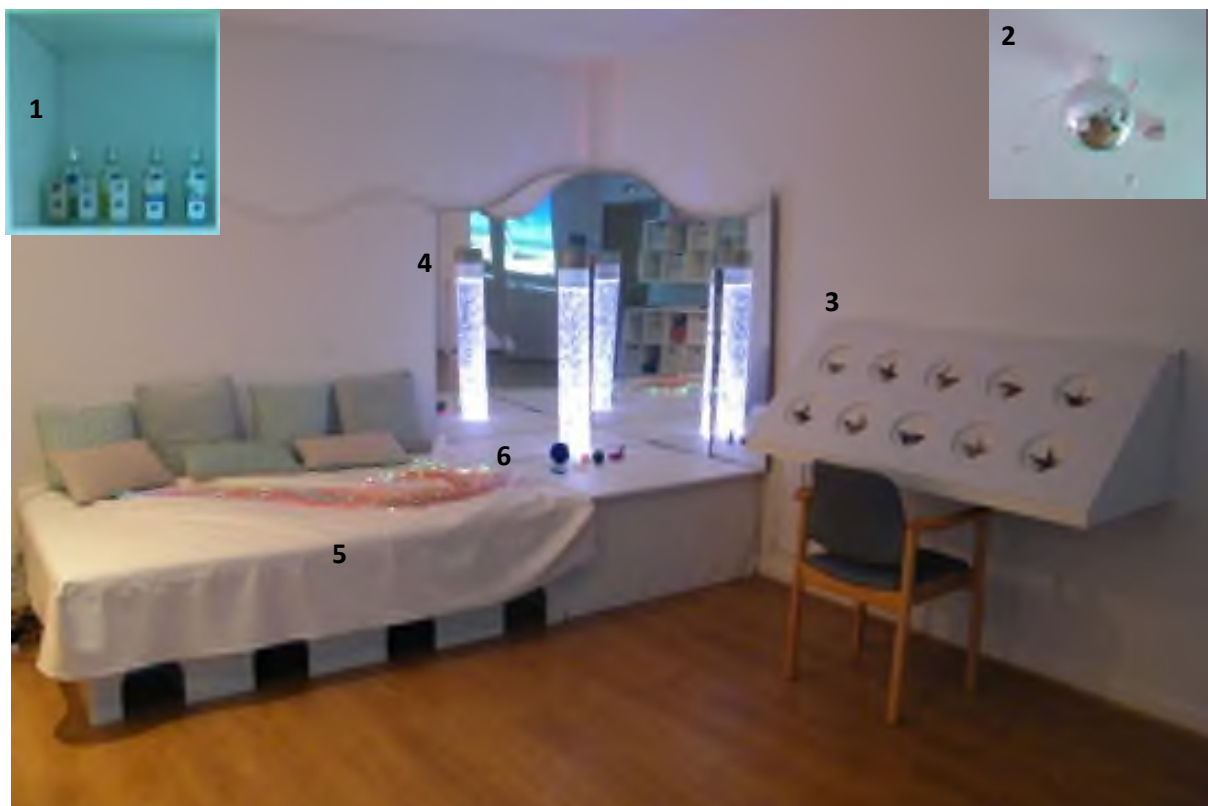
Snoezelen elea nederlanderazko bi hitzen lotura da: “*Snuffelen*” eta “*Doezelen*” hitzak, hurrenez hurren. “*Snuffelen*” berbak aditu edo arakatu kontzeptuak barne hartzen ditu. “*Doezelen*” terminoak, berriz, erlaxamenduari edo lasaitasunari aipamena egiten dio (1). Snoezelen zentzumen anitzeko terapiaren (ZAT) ikuspegi bat da; 70eko hamarkadan Ad Verheul eta Jan Hulsegge terapeuta holandarrek sortutako zazpi zentzuak sakonki kitzikatzen edo erlaxatzen dituen terapia ez-farmakologiko iraultzailea, hain zuzen ere (2). Snoezelenek pertsonon bizi-kalitatea hobetzea du helburu nagusi. Hornikuntza bereziarekin zuzkitutako geletan gauzatzen da, eta funtsezko zazpi zentzumenen estimulazioa argiaren, soinuaren, hainbat ehunduren, lurrinen edo elikagaien bitartez bideratzen da (3). Musika lasaigarria edo terapeutikoa, aromaterapia, kolore ezberdinetako burbuilatuak, ur-zutabeak, olio-esentziak, ispilu-bolak, zapora ezberdinetako jakiak, ikusmen-zuntzak, pantaila-proiektagailuak, masajeak, dardaragailuak eta ukimena garatzeko erremintak izaten dira 30-45 minutuko saioetan geletan tresnatzen diren objektu ohikoenak; baita pazienteen esperientzia sensorialak lantzeko eskaintzen diren tresna eraginkorrenak ere (4). Hori gutxi balitz, estimulu bakoitza isola, konbina, areagotu, murriztu eta molda daiteke, aldi oro gaixo bakoitzaren eskakizun zehatzari lehentasuna eman eta banakako arreta lehenetsiz (5). Horrela, norberaren ongitasuna zein lasaitasuna arras bermatzen da.

Snoezelen espazioa, zentzumen-sistema bakoitza lantzeko erabiltzen diren usaiako elementuetan sailka daiteke:

- Ikusmen-estimulazioa: Snoezelen espazioek eskaini beharreko giro berezia dela bide, ikusmen elementuek garrantzi handia hartzen dute. Horrela, ispilu-bola birakariak, ikusmen-zuntzek, burbuila-zutabeak, margo fluoreszenteek, esku-argiak eta argi-proiektagailuak atmosfera atsegingarria, bake-ingurugiroa eta lasaitasuna gauzatuko dituzte.
- Ukimen-estimulazioa: ehundura ezberdinetako jostailuek edo objektuek, elementu bibragailuek eta askotariko tenperaturen pertzepzioak ukimen-sentsazioa kitzikatzeko aukera emango dute.
- Bestibulu-estimulazioa: bestibulu-zentzumena Snoezelen geletan landu beharreko funtsezko zentzumena da. Batetik muskulu-tonuaren gutxipena lortzen du. Bestetik, pertsonaren erlaxazioa sustatzen du. Gaur egun bestibulu-estimulazioa lantzeko erabiltzen den aparatuerik arruntena urezko ohea da, baita zabuak, hamakak eta dortoka-oskolak ere.

- Entzumen-estimulazioa: saioa bideratzen ari den pertsonaren ahotsak gozoa eta atsegingarria izan behar du, gelaren baretasuna ezinbestekoa baita. Saioan erabili beharreko musikak leuna izan behar du, espresuki une horretarako aukeratutakoa eta paziente zehatz bati bideratutakoa, alegia. Zentzumen honen estimulazioan soinu-panelek, aulki musikalak, musika-kateak eta aire-zutabeak bezalako elementuek asko lagunduko dute.
- Usaimen-estimulazioa: zentzumen honen kitzikapenerako aromaterapia egiten da, non pazienteen eguneroko errutinarekin erlazionatutako usainak erabiliko baitira batez ere. Horrez gain, lurrin-barreiagailua eta usain-pilotak erabiliko dira aroma-joko ezberdinetan.
- Dastamen-estimulazioa: limoi baten garratzasunetik txokolatearen gozotasunera mingaineko dastamen-papilak kitzikatzen dituzten hainbat jaki edo elikagai erabiliko dira zentzumen honen kitzikapenerako.
- Propriozepzio-estimulazioa: Propriozepzioa entzumen-zentzumenarekin estuki erlazionatuta dagoen zentzua da. Propriozepzioa estimulatzeko erabiltzen diren elementu ohikoenak dardara-lastairak, dardara-zoruak, pilota-aulkia, pisudun burusiak eta puxtarri-igerilekuak dira.

1. irudia. Muskizko adinekoentzako eguneko zentroan Babesten taldeak kudeatzen duen Snoezelen gela. 1) aromaterapiako saioetan erabiltzen diren lurrinak; 2) ikusmen-zentzumena lantzeko ispilu-bola birakaria; 3) ukimen-zentzumena lantzeko eremua, non atal bakoitzean eskua sartuz, pazienteek, ehundura ezberdin bat ukitzeko aukera izango duten; 4) motrizitatearen koordinazioa garatzeko burbuila-tutuak; 5) bestibulu-estimulazioa lantzeko urezko ohea, eta 6) ikusmen-urritasuna eta sentikortasuna garatzeko ikusmen-zuntzak.



Snoezelen gelek bi erabilera nagusitara bideratuta daude: alde batetik pedagogikoa, eskoletan, enpresetan, haur-guneetan eta hezkuntza bereziko ikastetxeetan gauzatuko dena. Bestetik terapeutikoa, ospitaleetan, adinekoen egoitzetan, eguneko zentroetan eta mina artatzeko kliniketan egingo dena. Mota bakoitzean, beraz, berariazko jomuga ezberdinak landuko dira.

1. taula. Snoezelen terapiaren erabilera pedagogikoan eta erabilera terapeutikoan jorratzen diren berariazko helburuak.

SNOEZELLEN PEDAGOGIKOA	SNOEZELLEN TERAPEUTIKOA
Besteekiko harremanak hobetu	Segurtasun- eta erosotasun-sentsazioak sortu
Sormenezko pentsaera eta gaitasuna bultzatu	Gizabanako bakoitzaren erlaxazioa bermatu
Kontzentrazio- eta aditasun-denbora luzatu	Pertsona-ingurumena elkarrekintza sustatu
Gizarte-trebetasunak garatu	Autokontrolaren kudeaketa eragin
	Norberarenganako konfiantza garatu
	Hizketa bidezko komunikazioa sustatu
	Portaera-aldaketak saihestu
	Gogo-aldarteak orekatu
	Oreka-jarduerei aurre egin ingurugiro segurua ziurtatuz

ZATaren funtsa Holanda iparraldean kokaturik dagoen “De Hartenberg” Institutuan erabili eta ezarri zuten Ad Verheul eta Jan Hulsegge terapeutek estreinakoz (1). Orduko hartan, Snoezelen emozioetan oinarritutako terapia-multzo baten partetzat jotzen zen, eta xedea, batik bat, oinarritzko ikaskuntza-prozesuetan desgaitasun nabarmena zuten gaixoen ongizatean ardaztu zen; baita eguneroko ohiko zereginak egiteko zailtasunak adierazten zituzten pazienteen erlaxazioan ere (1). Geroztik, Europako hainbat herrialdeetara, Estatu Batuetara, Kanadara, Australiara eta Asiako herrialdeetara hedatu zen. Denbora aurrera joan ahala, ZATaren erabilera klinikoa dementzia pairatzen zuten erien zainketara bideratu eta barreiatu zen batez ere (7). Gaur egun, dementziarako terapia ez-farmakologiko multzoaren barruan, Snoezelen terapiak B gomendatze-gradua lortu du (8).

2. Snoezelen terapiaren saio batean bideratzen diren ariketa-ereduak

Snoezelenen terapian parte hartuko duen paziente bakoitzaren gustua, gogoia, nahia edota zentzumen-lehentasan ezberdinak dira. Hori dela-eta, saioa bideratzen duen pertsonaren lana da aldeztatik ezagutzea paziente bakoitzaren lehenespak. Horrela, estimulu desatseginak saihestuko dira eta norbanakoaren ongizatea bermatuko da saio bakoitzean.

- Motrizitate fina lantzeko ariketa: pazienteari ikusmen-zuntz sorta emango zaio. Helburua: sorta osatzen duen zuntz bakoitza, pixkanaka eta banan-banan bereiztea.
- Motrizitatearen koordinazioa lantzeko ariketa: azkenengo zuntza eskuan gordeta pazienteak burbuila-tutura hurbilduko da. Helburua: burbuila-tutuan murgilduta dagoen eta mugimenduan dagoen objektuari ikusmen-zuntzarekin jarraitzea. Pazienteak ikusmen zuntza bertikalki eta horizontalki mugituko du, objektuaren norabidera moldatuz.
- Oroipenak lantzeko: pazientearentzat esanguratsua den usain baten bitartez oroitzapenak landuko dira. Musikaren bidez, helburu bera landu ahal da. Pazientearentzat esanguratsua den abesti baten bitartez oroitzapenak landuko dira eta abestera animatuko da. Jarraian, abesti bera jarriko zaio letra gabe.

- Oroimena lantzeko ariketa: "Hitzak sortzeko testa" delakoan pazienteari hizki bat proposatuko zaio eta hizki horrekin hasi beharreko talde edo multzo bat aurkeztuko zaio. Adibidez E hizkia eta animaliak.
- Amaitzeko, erlaxazio-ariketa bat bideratuko da.

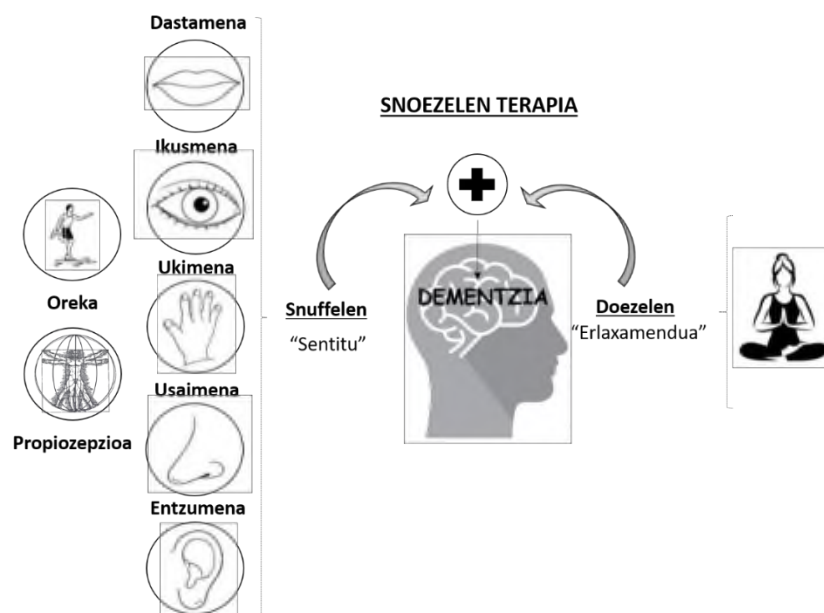
3. Snoezelen terapiaren eragina demenzian

Dementia gaixotasun aurrerakorra, kronikoa eta suntsitzailea da (9). Gaur egun 46,8 milioi pertsona inguru bizi dira demenziaren mende; eta urtero, mundu osoan zehar, 9,9 milioi kasu berri diagnostikatzen dira (10). Hori gutxi balitz, Nazioarteko Alzheimer Erakundeak, 20 urterik behin, zenbaki horien bikoizketa esponontziala iragarri du. Horrela, 2050. urtearen amaieran, gutxi gorabehera, 131,5 milioi pertsonak dementia pairatuko dute (11).

Dementziak oroimena, adimena, orientazioa, ulermena, ikas-ahalmena eta hizkuntza kaltetzen ditu (12), hots, gaitasun kognitiboak. Horrez gain, hain ezagunak ez diren sintoma fisikoen, fisiologikoen eta portaera-aldaketen eragile da (13). Portaera-aldaketen artean depresioa, psikosia, oldarkortasuna, motrizitatearen koordinazioaren galera (dementia pairatzen duten gaixoak osasuntsuak dauden pertsonak baino hiru aldiz gehiago behaztopatzen dira), gogogabetasuna (14), suminkortasuna (15), antsietatea, urduritasuna, loezina, elikadura-nahasmendua eta gogo-aldarte gabekia izan dira pazienteek deskribatutako eta aintzat hartu beharreko sintoma aipagarrienak (16). Horren harira eta adituen aburuz, adineko pertsonak pairatzen eta deskribatzen dituzten portaera-aldaketa ohikoenak usadiozko adinekoentzako egoitzetan bizi duten bakartasunari, gelditasunari eta isolamenduari egotz dakizkieke, bertako zentzumen-gabetze nabaria dela-eta (17). Izan ere, egiaztatuta dago adineko pertsonen % 97ren bizi-kalitatea esanguratsuki okerrera joaten dela adinekoen etxeetan barneratu ondoren, hots, instituzionalizatu ostean (18). Gizakion zahartzea eta pixkanakako bost zentzumenetan bistaratutako narriadura zuzenki proportzionalak eta aldi berean gertatzen diren bi prozesu paralelo dira. Hala ere, dementia dela kausa, pazienteen zentzumenek dituzten eraldaketak, argitzeke daude oraindik (11). Nolanahi ere, badirudi gaixo hauei, demenziaren eraginagatik, ikusteko, entzuteko, dastatzeko, sentitzeko eta usaintzeko duten interpretazio modua zeharo aldatzen zaiela (11).

2. irudia. Snoezelen kontzeptuaren parte diren osagaien laburpen eskematikoa.

"Snuffelen" = sentitu eta "Doezelen" = erlaxamendua, hain zuzen ere.



Dementziaren tratamendurako erabiltzen diren neuroleptikoen dakartzaten albo-ondorioak direla-eta, terapia psikosozialen esku-hartzea gero eta adierazgarritasun handiagoa eskuratzen joan da (19). Testuinguru horretan, azken 20 urteetan, Snoezelen ingurugiro ez-farmakologikoen erabilera — terapia psikosozialaren barnean sartzen dena— ospea lortzen joan da, batez ere dementzian erdietsitako ebidentzia zientifikoei esker (11). Izan ere, dementzian, ZAT barne-barneko estrategia eraginkor eta banakotzat hartzen da, non pazienteek, prozesu ulergarri eta atsegingarri baten bitartez, afektu eta zentzumen-mundua berraurkitzen duten, beren komunikazio-trebetasuna eta emozio-osasuna hobetuz (20). Azken urteotako ikerketen arabera Snoezelen gelek bat-bateko efektu mesedegarri eta onuragarriak eragiten dituzte dementzia pairatzen duten pazienteetan, lan-konpromisoa suspertuz (21), artegatasuna murriztuz (22), bihotz-erritmoa gutxituz (23), minaren pertzepzioa kudeatuz (24), gizarte-elkarrekintza bultzatuz (21), aurre egiteko gaitasuna sustatuz (21), elikagaiekiko normaltasuna berreskuratuz (11) eta gogo-aldartea zorientasunera bideratuz (22), besteak beste. Horrez gain, aurreratze esanguratsua antzeman da gaixoen hizketa bidezko komunikazioan, baita hizketaz kanpoko komunikazioan ere (25). Zentzu horretan, eta terapia honi esker, erien ongizate pertsonalak eta bizi-kalitateak nabarmenki hobera egin dute (21). Snoezelen ZAT ikuspegiak nerbio-sistema zentrolean eragiten du. Horrela, kortexeko sare-antolaketa funtzionala aldatu eta pazienteak erlaxazio sakoneko egoera batean barneratzen dira (26).

4. Snoezelen terapiaren eragina beste hainbat gaixotasunetan

Nahiz eta azkenengo hamarkadan Snoezelen terapia dementzia gaixotasunaren osaketara bideratuta egon, hainbat ikerketak terapia honen erabilera beste gaitz bazuen hobekuntzarako tresna baliagarri gisa frogatu eta egiaztatu dute.

- Rett sindromean, Snoezelen terapiak pazienteen motibazioa pizten duten 2 oinarriko faktore eskaintzen ditu: musikaren maitasuna eta hurreko gizakien ukipena. Bi faktore horien sustapenari esker, gaitz honen mende bizi diren erien bizi-kalitatea zeharo hobetzen dela egiaztatu da. Rett sindromea pairatzen duten pertsonen sistema sinpatiko hiperaktiboa izateko joera dute (27), urduritasun-egoera iraunkor bat epe luzean mantenduz. Snoezelenek, hortaz, etengabeko erlaxazio-egoera batean barneratzen ditu pazienteak, pertsona bakoitzaren ongizatea bermatuz (28).
- Terapia ez-farmakologiko honen onurak ere garunaren lesio traumatikoan berretsi dira. Snoezelen terapiak goiko eta beheko gorputz-adarretako muskuluen tonua modu esanguratsuan murrizten du, espasmo maila gutxituz eta pertsonen berezko egoera fisiologikoa berrezarrit. Horrez gain, terapia hau erabiltzen den bitartean, pazienteen bihotz-erritmoaren eta aztoramen mailaren jaitsiera ere deskribatuak izan dira. Haatik, Snoezelenek garunaren lesio traumatikoan eragiten dituen onuren eraginkortasuna ez da denboran zehar mantentzea lortu (29).
- Ingurugiro eta gela berezi hauek min kronikoan (30) eta zainketa aringarrietako programetan ere oso erabiliak eta baliagarriak izan dira, batez ere gaixotasun terminal baten diagnosis jaso ostean pazienteetan areagotzen den antsietate maila berrezartzeko xedearekin. Izan ere, berri txarra jasotzen duten eriek, Snoezelen saioen eraginkortasuna dela bide, ez dute antsietatea tratatzeko farmakoen beharrik izaten. Ikerketa hauen emaitza argitaratu eta gero, hainbat herrialdetan zainketa aringarrietara bideratuta dauden zentroek interes nabarmena izan dute, gela berezi hauek euren pazienteen ongizatean eta bizi-kalitate mailan ekar dezaketen onurak bultzatuta. Hala ere, aditu askoren aburuz, eta etorkizunari begira, terapia honen fidagarritasuna ziurtatzen duten ebidentzia enpiriko eta ikerketa gehiago beharko lirakeela uste da (31).
- Garun-paralisan Snoezelen terapiaren esku-hartzea ere baikorra bistaratu da. Alde batetik, arnasketaren fisioterapia hobetzen du, pazienteek isuritako lerdea murrizten du eta irenketak ahalmena sendotzen du. Bestalde, terapia honetan hain bereizgarria den erlaxazio eta lasaitasun maila handiagotzen du, gurpil-aulkiko jarrera zeharo hobetuz eta gaitz honetan

ager daitezkeen espasmoak modu esanguratsuan murriztuz. Hala eta guztiz ere, Snoezelen terapiaren eraginkortasuna garun-paralisan ez dela epe luzera mantentzen frogatu izan da (32).

- Terapia honen eragin positiboa haurrek eta nerabeek maiz izaten duten arreta-defizitaren eta hiperaktibitatearen nahasmenduan frogatu da. Hainbat patologia psikiatrikotan eta erditu berri diren emakumeek pairatzen dituzten gogo-aldarte aldaketetan ere frogatu da, erditu ondorengo depresio-indizeen murrizketa adierazgarria izan delarik (33, 34, 35, 36).

5. Snoezelen terapiaren erabileraren egoera

Gernikatik Gasteizera, Baionatik Iruñera, Muskiztik Donostiara, Barakaldotik Biarritzera... Snoezelen esparru ezberdinetan Euskal Herriko lau ertzetara eta lau haizetara zabaltzen ari den terapia berritzailea da, gaixotasun ezberdinen sintomatologia arintzeko hautabide eraginkorra bilakatzen ari den seinale.

3. irudia. Snoezelen terapiaren erabilera Euskal Herriko udalerrri ezberdinetan



Gasteiz hiriaren kasuan, adibidez, 2014. urtean ohiko ikastetxe batean hasi ziren Snoezelen gelak aurrenekoz erabiltzen. Bertako langileak, hortaz, aitzindari bilakatu ziren teknika berri honen ezarketan. Helburuak: ikasleen ikas-ahalmenaren sustapena, nerabeen nerbio-sistemaren heldzea eta adingabeko gazteen garapenaren estimulazioan eragitea, besteak beste. Bestalde, badira Snoezelen terapia erabiltzen duten esparru ezagunagoak ere. *Babesten* taldeak kudeatzen duen Muskizko adinekoentzako eguneko zentroa, Iruñeko Amma Argaray adinekoen etxea edo Barakaldoko CIS gizarteratze-zentroa adibidez. Hiru kasu horietan adineko pertsonen zuzendutako zentzumen anitzeko terapia erabiltzen dute, eta ordura arte behatu eta jaso dituzten emaitzak zeharo betegarriak izan dira, bai pazienteentzat baita zaintzaileentzat ere. Izan ere, azken horiek ere, erlaxazio-saioetan parte har dezakete pazienteekin batera, egunerokotasunean jasaten duten estresa arintzeko eta oro har beren bizi-kalitatea hobetzeko.

Hedabideetan atera berri den azkenengo kasua dugu Biarritzen zabalduko duten eguneko zentro berritzailea. Alzheimer gaitzaren lehenengo etapan diren pertsonen zuzendutakoa izan da, hain zuzen ere. Eguneko edo asteko egonaldiak proposatuz, gaixoen egoera eta familia-zaintzaileen egunerokotasuna hobetzea da zerbitzuaren helburu nagusia. Berritasunen artean Snoezelen terapia abian jarriko dute, non pazienteen esperientzia sensorialak 20 metro karratuko gela batean landuko diren.

Hala eta guztiz ere, zentro berezi hauek ez dira adibide bakarrak. Maule-Lexarre, Donostia, Banka, Gernika-Lumo, Bilbo, Baiona edo Getxo bezalako herrietan ere Snoezelen terapiaren berri izan dugu azken urteotan, terapia honen hedapena aurrera abiatzen ari den seinale.

6. Ondorioak

Berrikuspen bibliografiko honek azken 15 urteetan Snoezelen terapiaren inguruan argitaratutako ikerketak, ikasketak, informazioa eta datuak biltzen ditu, kontzeptu horren ikuspegi orokor bat eskainiz.

Alde batetik, terapia honek eragiten dituen ahulguneak eta mugak errebisio bibliografikoan zehar islatzen dira. Berriazko bilatzaileetan nekez aurkitutako Snoezelenen ikerketa eskasek eta ebidentzia enpirikoen gabeziak fidagarritasunik eza dakarte berekin, terapia honen inguruan ikasketa gehiago egin beharraren premia agerian utziz.

Horrez gain, berrikuspen bibliografiko honetan zehar hainbat gaixotasunetan deskribatua izan den bezala, Snoezelen terapiaren eraginkortasuna ez da epe luzera mantentzen. Hori dela-eta, gela hauen eskuragarritasuna ezinbestekoa da, baita pazienteen engaiamendua eta motibazioa ere terapia honen inguruko egitarauetan jarraiki parte hartzeko.

Bestalde, terapia honek aurkezten dituen indarguneak azpimarratzen dira. Ongizatea, plazera, lasaitasuna, segurtasuna, erlaxazioa, bakea, zentzumenen estimulazioa... Norbanakoaren bizi-kalitatearen hobekuntza finean. Efektu onuragarri hauek guztiek esku-hartze osagarri aproposa bilakatzen dute Snoezelen terapia mediku espezialistek gaixotasun ezberdinak sendatzeko agindutako tratamendu farmakologikoen laguntzaile bezala aplikatuz, hain zuzen ere. Farmako ezberdinek gaixoen bizi-itxaropenaren luzapena eskaintzen dute. Snoezelen terapiak, berriz, gaixoetan azalera daitezkeen emozio edo sentimendu desatseginen kontrola mantentzen lagunduko du. Tratamendua/Snoezelen konbinazio hau, hortaz, gogobeteko elkarrekintza bat bezala aurreikusten da, egoera zaila eta sufrimendua pairatzen ari diren pazienteen bizi-kalitatea hobera egiteko aukera gisa.

7. Erreferentzia bibliografikoak

1. Lopez JJ, Bolívar JC, Perez MS. Assessment tool for reactions and behaviours of patients with dementia in a multisensory stimulation environment. *Dementia (London)*. 2016; 15(4): 526-538.
2. Collier L, Jakob A. The Multisensory Environment (MSE) in Dementia Care: Examining Its Role and Quality From a User Perspective. 2017; 10(5): 39-51.
3. Kaplan H, Clopton M, Kaplan M, Messbauer L, McPherson K. Snoezelen multi-sensory environments: task engagement and generalization. 2006; 27(4): 443-455
4. Maseda A, Sánchez A, Marante MP, González-Abraldes I, de Labra C, Millán-Calenti JC. Multisensory stimulation on mood, behavior, and biomedical parameters in people with dementia: is it more effective than conventional one-to-one stimulation?. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2014; 29(7): 637-647.
5. Poza J, Gómez C, Gutiérrez MT, Mendoza N, Hornero R. Effects of a multi-sensory environment on brain-injured patients: assessment of spectral patterns. *Med. Eng. Phys.* 2013; 35(3): 365-375.

6. Kwok HW, To YF, Sung HF. The application of a multisensory Snoezelen room for people with learning disabilities-Hong Kong experience. *Hong Kong Med. J.* 2003; 9(2): 122-126.
7. Baker R, Bell S, Baker E, Gibson S, Holloway J, Pearce R, Dowling Z, Thomas P, Assey J, Wareing LA. A randomized controlled trial of the effects of multi-sensory stimulation (MSS) for people with dementia. *Br. J. Clin. Psychol.* 2001; 40(1): 81-96.
8. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am. J. Psychiatry.* 2005; 162(11): 1996-2021.
9. van Weert JC, van Dulmen AM, Spreeuwenberg PM, Ribbe MW, Bensing JM. Behavioral and mood effects of snoezelen integrated into 24-hour dementia care. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53(1): 24-33.
10. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M. *World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends.* Alzheimer's Disease International, London, 2015.
11. Strøm BS, Ytrehus S, Grov EK. Sensory stimulation for persons with dementia: a review of the literature. *J. Clin. Nurs.* 2016; 25(13-14): 1805-1834.
12. World Health Organization. *Dementia: A Public Health Priority.* (9789240689848).2012; World Health Organization, Geneva.
13. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front. Neurol.* 2012; 3: 73.
14. Lawlor B, Bhriain SN. Psychosis and behavioural symptoms of dementia: defining the role of neuroleptic interventions. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2001; 16(Suppl 1): S2-S6.
15. Bergh S, Engedal K, Røen I, Selbæk G. The course of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia in Norwegian nursing homes. *Int. Psychogeriatr.* 2011; 23(8): 1231-1239.
16. Finkel SI. Behavioral and psychological symptoms of dementia: a current focus for clinicians, researchers, and caregivers. *J. Clin. Psychiatry.* 2001; 62(Suppl 21), 3-6.
17. MacDonald, C. Back to the real sensory world our 'care' has taken away. *Journal of Dementia Care.* 2002; 10: 33-36.
18. Buettner LL, Lundegren H, Lago D, Farrell P, Smith R. Therapeutic recreation as an intervention for persons with dementia and agitation: An efficacy study. *Am. J. Alzheimers. Dis.* 1996; 11: 4-12.
19. Kolanowski A, Fick D, Frazer C, Penrod J. It's about time: use of nonpharmacological interventions in the nursing home. *J. Nurs. Scholarsh.* 2010; 42(2): 214-222.
20. Baillon S, van Diepen E, Prettyman R. Multi-sensory therapy in psychiatric care. *Adv. Psychiatr. Treat.* 2002; 8: 444-452.
21. Collier L, McPherson K, Ellis-Hill C, Staal J, Bucks R. Multisensory stimulation to improve functional performance in moderate to severe dementia-interimresults. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2010; 25(8): 698-703.
22. Moffat N, Barker P, Pinkney L, Garside M, Freeman C. 'Snoezelen®: an experience for people with dementia'. Chesterfield: Rompa; 1993.
23. Hotz GA, Castelblanco A, Lara IM, Weiss AD, Duncan R, Kuluz JW. Snoezelen: a controlled multi-sensory stimulation therapy for children recovering from severe brain injury. *Brain. Inj.* 2006; 20: 879-888
24. Scholfield, P. Snoezelen: Its potential for people with chronic pain. *Complement Ther. Nurs. Midwifery.* 1996; 2(1): 9-12.
25. van Weert JCM, van Dulmen AM, Spreeuwenberg PMM, Ribbe MW, Bensing JM. Effects of snoezelen, integrated in 24 h dementia care, on nurse-patient communication during morning care. *Patient. Educ. Counsel.* 2005; 58(3): 312-326.
26. Teplan M, Krakovská A, Stolc S. EEG responses to long-term audio-visual stimulation. *Int. J. Psychophysiol.* 2006; 59(2):81-90.

27. Engerstrom IW, Kerr A. Workshop on autonomic function in Rett Syndrome, Swedish Rett center, Frösön, Sweden. *Brain Dev.* 1998; 20(5): 323–326.
28. Lotan M. Management of Rett syndrome in the controlled multisensory (Snoezelen) environment. A review with three case stories. *ScientificWorldJournal.* 2006; 791-807.
29. Hotz GA, Castelblanco A, Lara IM, Weiss AD, Duncan R, Kuluz JW. Snoezelen: a controlled multi-sensory stimulation therapy for children recovering from severe brain injury. *Brain. Inj.* 2006; 20(8): 879–888.
30. Schofield P, Davis B. Sensory stimulation (snoezelen) versus relaxation: A potential strategy for the management of chronic pain. *Disabil. Rehabil.* 2000; 22(15): 675-682.
31. Schofield P, Payne S. A pilot study into the use of a multisensory environment (Snoezelen) within a palliative day-care setting. *Int. J. Palliat. Nurs.* 2003; 9(3): 124–130
32. Velasco AC, Muñoz JE. Tratamiento fisioterápico del parálítico cerebral en sala Snoezelen. *Fisioterapia.* 2004; 26(3): 134-142.
33. Gonet M, Lenoel M. Apaiser et reconstruire par la communication sensorielle [le travail en espace snoezelen avec des patients psychotiques]. *Revue de l'infirmière.* 2008; 57: 20–21.
34. LeBel J, Stromberg N, Duckworth K, Kerzer J, Goldstein R, Weeks M, Harper G, LaFlair L, Sudders M. Child and adolescent inpatient restraint reduction: A state initiative to promote strength-based care. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2004; 43(1):37–45.
35. Teitelbaum A, Volpo S, Paran R, Zislin J, Drumer D, Raskin S, Katz G, Shlafman M, Gaber A, Durst R. Multisensory environmental intervention (snoezelen) as a preventive alternative to seclusion and restraint in closed psychiatric wards. *Harefuah.* 2007; 146 (1): 11–80.
36. Hauck YL, Summers L, White E, Jones Ch. A qualitative study of Western Australian women's perceptions of using a Snoezelen room for breastfeeding during their postpartum. *International Breastfeeding Journal.* 2008: 3(20):1-9.

Minbizi-zelula amak eta seinalizazio-bideak

Cancer Stem Cells and Signaling Pathways

Olatz Crende¹ eta Patricia Garcia-Gallastegi²

¹ *Zelulen Biologia eta Histologia Saila, Farmazia Fakultatea UPV/EHU*

² *Zelulen Biologia eta Histologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, UPV/EHU*

olatz.crende@ehu.eus

Laburpena

Azkenengo urteotan tumoreak azpipopulazio heterogeneoz osatuta daudela iragarri da. Populazio horien artean minbizi-zelula amak edo ingelesez Cancer Stem Cell (CSC) ditugu, tumore berriak sortzeko ahalmena dutenak. Hori dela-eta kartzinogenesiaren erresistentzia terapeutikoarekin erlazionatu dira. Hainbat zelula ama ezagutzen dira: garapen enbrionariokoak, ehun helduetakoak eta minbizi-zelula amak. Guztietan seinalizazio-bide berak aktibatzen dira zelulen beharretara: Wnt, Notch, Hedgehog eta hazkuntza-faktoreak. Egoera normalean, seinalizazioa aktibatzean ligandohartzaileak eta hainbat molekula erreazio kateatuan nukleora bideratzen dira eta gene ezberdinen transkripzioa eragiten dute; beste gauza batzuen artean, zelulen proliferazioan, desberdintzapenean, heriotzean, mugimenduan edota morfogenesian parte hartzen dute. Seinalizazio-bidea desregulatzen bada, egoera patologiko bat sor daiteke aktibazioaren ondorioz, esaterako minbizia edo endekapenezko gaixotasun bat. Idazki honetan azalduko dugu nola erlazionatzen den seinalizazio-bide horien desregulazioa kartzinogenesiaren sorrerarekin, bereziki minbizi-zelula amen biziraupena sustatuz. Minbiziari aurre egiteko hainbat estrategia elkartu behar dira. Ezagutu behar da nola adierazten diren seinalizazio-bideak tumore bakoitzean eta zein diren horien arteko elkarrekintzak, tratamendu espezifikoagoak diseinatzeko.

Gako-hitzak: wnt, notch, shh, gf eta minbizi-zelula ama

Abstract

It has been recently described that tumors are formed by heterogeneous subpopulations. These populations include cancer stem cells or CSC, which have the potential to generate new tumors, which is why they have been associated with therapeutic resistance to cancer. There exist different stem cells, embryonic and adult and cancer stem cells, where signaling pathways are present; Wnt, Notch, Hh and GF pathways are activated for their cellular needs. When activating the signaling in a natural state, the ligand-receptors and various molecules in a chain reaction reach the nucleus and cause the transcription of different genes; this is related to cell proliferation, differentiation, death, movement or morphogenesis, among other processes. In other cases, if the signaling is dysregulated, it can damage health and create a pathology, such as cancer or degenerative diseases. This paper explains how carcinogenicity is caused by the dysregulation of these signaling pathways, in particular, promoting the survival of CSC. There are several strategies to tackle cancer. Signaling pathways networking need to be studied in each tumor to design treatments that are more specific.

Keywords: wnt, notch, shh, gf, csc

Bidalia: 2019ko martxoaren 12an.

Onartua: 2019ko ekainaren 11n.

<https://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2019.232>

1. Sarrera

Garapenaren biologia deritzon zientziak zelulen hazkuntzaren kontrol genetikoa, desberdintzapena eta morfogenesia ikasten ditu, hau da, ehunak eta organoak garatzeko oinarritzko prozesuak. Tumorigenesia sortzen da desberdintzapen-prozesuan onkogene eta gene tumore-ezabatzaileetan gertatzen den nahasmenduaren ondorioz. Enbrioi-garapenak eta tumorigenesiak elkarren antzekotasunak dituzte, zenbait zelula-mekanismo partekatzen baitituzte. Esaterako, minbizi-zelulek ehunetan bidea egiteko eta gorputzetik barreiatzeko, zigotoa plazentan ezartzeko mekanismoa islatzen dute. Prozesu horiek integrina, atxikipen-proteinak eta zelula-kanpoko matrizea digeritzeko entzimen erabilera dute komunean. Bestetik, angiogenesia garrantzitsua da zigotoaren eta tumoreen garapenean, odol-hodi berriak sortzen baitira hazitako zelulak elikatzeko. Gainera, bai garatzen ari den organismoak bai sortu berri den tumoreak seinalizazio-bide ugari aktibatuta dituzte.

Hainbat zelula ama ezagutzen dira. Garapeneko zelula amak 1981ean izendatu ziren lehen aldiz blastozele barruko zelulak eta teratokartzinometako zelulak elkarrengandik desberdintzeko, biek desberdintzapen-prozesu baten bidez beste zelula mota konkretu batzuetara bideratzeko gaitasuna zutelako. Gorputz helduko zelula amak ehun ezberdinetan kokatzen dira, eta kokatzen diren ehuna osatzen duten zelula mota ezberdin gisa ezberdinu daitezke soilik. Ehunaren berritapen-prozesu naturalean parte hartzen dute, ehun eta organoen homeostasian. Gure gorputzeko zelula ama arruntek eta minbizi-zelula amek antzekotasun handia dute. Izan ere, gizakiaren gorputzaren garapena gidatzen duten mekanismoak minbiziaren sorkuntzaren mekanismoekin parekatzen dira.

Minbizia eritasun talde bat da eta 200 gaixotasun baino gehiago barneratzen ditu, non gorputzeko zelula batzuen zatiketa kontrolik gabe geratzen den. Sortutako zelula berri horiek neoplasia edo tumore bat sortzen dute. Tumoreak onbera edo gaiztoak izan daitezke. Onberak motelago hazten dira, eta ez dira inguruko ehunetara zabaltzen. Oso lokalizatuta daudenez, erazteko errazak dira eta ebakuntza ostean gaixoek ez dute errezidibarik izaten. Tumore gaiztoek, aldiz, izenak berak adierazten duen bezala, ondorio larriagoak dakartzate. Ondoko ehunak inbaditzeko gaitasuna izaten dute, hortik odol-zirkulaziora igaro eta urruneko ehun eta organoak kolonizatzeke gaitasuna izaten dute metastasiak sortuz. Tumoreak solidoak izaten dira orokorrean, baina likidoak ere izan daitezke, leuzemia esaterako. Ehunka minbizi mota ezagutzen dira, ohikoenak bularrekoa, biriketakoa, larruzalekoa eta kolonekoa dira (1).

Azkenengo urteotan interes handia sortu da minbizia eta minbizi-zelula amak erlazionatzen dituen biologian (2). Tumorea osatzen duen zelula-azpipopulazio batek eta zelula amek dituzten antzeko ezaugarrietan oinarritzen da minbizi-zelula amen teoria (3). Zelula amen eredu hierarkikoari jarraituz, minbizi-zelula amek saguetan xenotxertatuta tumore berriak sortzeko ahalmena dute, beraz "tumoreak hasteko zelulak" deitu ohi dira ere. Zelula hauek oso erresistenteak dira gaur egungo kimioterapia eta erradioterapien aurrean, eta tratamendu ostean pazienteen errezidibarekin erlazionatzen dira.

Minbizi-zelula amen lehenengo ebidentzia esperimentalak zelula hematopoietikotik izan zen, leuzemia mieloide akutuan hain zuzen ere (4). Urte batzuk geroago, tumore solidoetan ere igarri ziren, hala nola bularreko (5), pankreako (6), koloneko (7) eta garuneko tumoreetan (8).

Seinalizazio-bideak molekular osatutako interakzio katedunak dira, zelulen artean edo zelula barnean gertatzen direnak, funtzio bat osatuz. Molekula ezberdinen aktibazioz edota inhibizioz komunikazioa da helburua, egoeraren arabera zelularen moldapen fisiologikoa, heriotza, proliferazioa edo desberdintzapena eraginez. Organismo osasuntsu batean enbrioiaren garapena zein zelula ama helduen homeostasia gidatzen duten seinalizazio-bide espezifiko eta konkretuak daude, baina bidea osatzen duten elementuetan mutazioak gertatzen badira, desorekatu egiten da, eta, ondorioz, minbiziaren sorrera ekar lezake.

Enbrioi-garapena eta minbizia zuzentzen duten seinale-bide nagusiak eta ikertuenak NOTCH, WNT, SHH eta FGFak dira, zelula amen biologiarekin erlazionatuta daudenak.

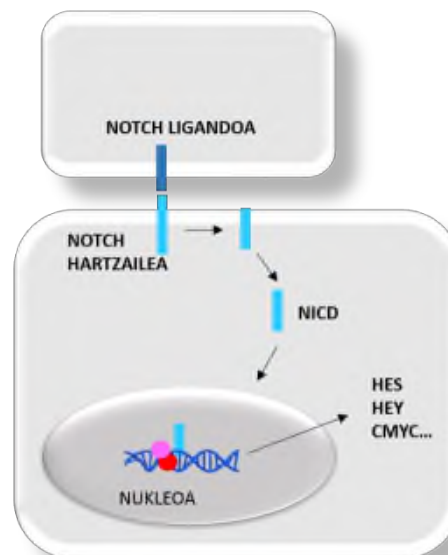
2. Seinalizazio-bideak

2.1 Notch seinalizazio-bidea

Organismo zelulaniztunetan eboluzioan zehar oso kontserbatuta dagoen seinalizazio-bidea da, eta garapenean, zelulen zorizko esleipenean eta ehunen homeostasian parte hartzen du.

Notch seinalizazio-bidea zelulen artean modu juxtakrinoan gertatzen da, hots, seinalea hazten eta jasotzen duten zelulak kontaktuan jarri behar dira. Notch hartzaileak 300 kDeko mintzean zeharreko proteinak dira, zelula kanpoko zatiak EGF proteinen bezalako errepikapen aldakorrak dituztenak eta barneko zatiak NICD motako azpiunitatea dituztenak.

Bide kanonikoa hartzaileen eta ligandoen arteko loturarekin hasten da, zelula kanpoko metaloproteinaren eta mintzeko gamma (γ)-sekretasen partez zatiketa proteolitikoa eraginez. γ -sekretasa konplexuak egindako mozketarekin hartzailearen barneko azpiunitatea askatu egiten da. NICDa nukleora translokatzeko da eta hainbat transkripzio-kofaktoreekin zenbait generen adierazpena eragiten du. Gene horien artean, c-Myc, p21, eta HES-familiako faktoreak daude.



NOTCH seinalizazio-bide kanonikoa

Notch enbrioiaren garapenean (9) zehar aktibatuta dagoen seinalizazio-bidea da. Aldameneko espezifikazio-gertaeran ("lateral specification events") (10) inplikaturik dago, hots, parte hartzen du zelula-talde aitzindarien leinuen segregazioan, ehun ezberdinen mugen definizioan eta ehun helduen homeostasian (11).

Minbiziarekin loturiko seinalizazio-bide honek gene tumore-ezabatzaile gisa zein onkogene gisa joka dezake, tumorearen arabera. Tumoreen % 50ean Notch proteinen edota seinale-bidearen beste elementu batzuetan daramate mutazioa, ondorioz bidearen ezohiko aktibazio bat sortzen da. Bularreko, heste lodiko, prostatako, biriketako eta odoleko minbizietan nahastuta dagoela adierazi da (12).

Seinalizazio-bide hau zelula amen mantentze-lanekin erlazionatu da (13, 14), gainera minbizi-zelula amen gaitasuna (15).

Olatz Crende, Patricia Garcia-Gallastegi

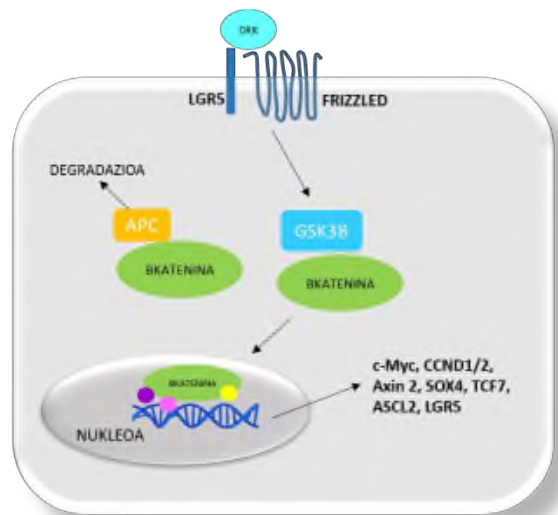
Minbizi-zelula ametan ere bidearen adierazpena agertzen da, zenbait ikerkuntzak bularreko, hestegorriko, koloneko eta prostatako minbizietako zelula amak Notch seinalizazio-bidearen nahasmenduarekin erlazionatu dituzte (16, 17).

2.2. Wnt seinalizazio-bidea

Wnt/ β -katenina oso kontserbatuta dagoen seinalizazio-bidea da eta rol kritiko bat du hainbat prozesu fisiologiko zein patologikotan, horien artean, garapenean, organogenesian eta tumoreen sorreran (18).

Seinalizazio-bide honek hiru adar ditu: kanonikoa edo ohikoa, ez-kanonikoa eta Ca^{2+} bidea.

Bide kanonikoan, seinalizazio-bidea inaktibo dagoenean, β -katenina proteina zitoplasman kokatzen da, eta APCrekin batera degradazio-konplexua osatzen du (19). Aktibatzen denean, ordea, APC degradazio-konplexua eteten da eta proteina askea nukleora garraiatu egiten da, non TCF/LEF proteinekin konplexu bat eratzen duen, aktibazio-konplexua sortuz. Itu-geneen adierazpena aktibatu egiten du, horien artean c-Myc, CCND1/2, Axin 2, SOX4, TCF7, ASCL2, LGR5 (20).



WNT seinalizazio-bide kanonikoa

Wnt bidea egoera fisiologikoan isilarazita agertzen da. Baina aktibatu egiten da enbrioi-garapenean eta tumorigenesian, eta beharrezkoa da zelula amen pluripotentsialtasuna mantentzeko. Wnt/ β -katenina seinalizazio-bideak miogenesiaren indukzioan (21), hortz-garapenean (22), nerbio-sistema zentralaren garapenean (23), eta gorputz-adarren eredu goiztiarren eraketan (24) parte hartzen du enbrioi-garapenean.

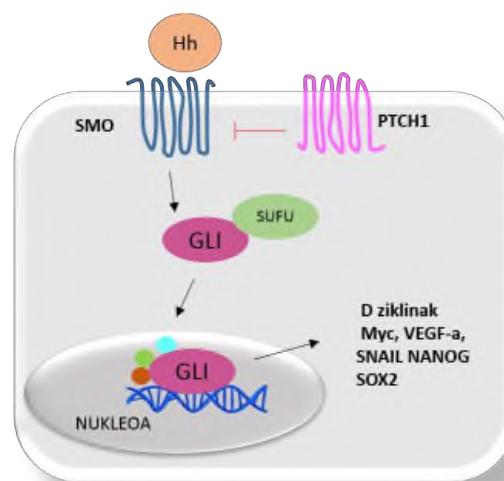
Wnt bide kanonikoan errore bat metatzen denean, β -kateninaren maila handitu egiten da. APC genearen mutazioa koloneko minbiziaren sorreraren lehen urratsa izaten da eta ia kasuen % 100ean APC genearen delezio batek edo β -kateninaren mutazioak eragiten du Wnt bidearen aktibazioa. Ondorioz itu-geneen gainadierazpena geratzen da, horien artean D1 ziklina, ziklo zelularren erregulatzailea (25). Azken urteetan, Wnt bideak leuzemian duen rola ezagutza geroz eta handiagoa da, eta bertan Wnt bidearen gainadierazpena ikusten da (26). Adibidez, leuzemia linfatiko kronikoan Wnt bide kanonikoaren gainaktibazioa ikusten da, eta bidearen inhibizioak apoptosiaren igoera eragiten du (27). Melanomen % 25 nevus onberen progresiotik datoz, non nevus onbera horietan melanozitoek BRAFv600E edo NRASQ61K mutazio bat jasan duten, baina onkogeneak berak eragindako seneszentzia pairatzen duten (28). Aldiz, ikusi da Wnt bide kanonikoak seneszentzia horren hasieraren atzerapena eragiten duela melanozito mota bietan, modu horretan, tumoreen garapenerako aukera handituz (29). Dena den, bide honen garrantzia melanomaren progresioan ez da oso argia (30). Bestetik, bularreko minbizien % 50 baino kasu gehiagotan Wnt bidea aktibatuta agertzen da eta biziraupen orokorraren murrizketarekin erlazionatu da (31) eta bide kanonikoaren ligando zein hartzaileen gainadierazpena ikusi da (32).

Bestetik, bide hau nahitaezkoa da izaera pluripotenziala mantentzeko, bai enbrioi-zelula ametan zein zelula ama helduetan. Garapenarekin erlazionatutako bide honek ugaztunen ehunen berriztapen-tasa mantentzen du zelula amen jarduera doitzuz, bai hesteetako zelula ametan (33), bai epidermisan (34) bai hezur-muinetaoetan (35). Eta Masaru Katoh-ek (36) eginiko lanean jasotzen den bezala, Wnt bide kanonikoa zein ez-kanonikoaren aktibazioa, hainbat minbizi motaren zelula ametan, pazienteen biziraupenarekin erlazionatu da, horien artean, bular, kolon, urdail, birika, obulutegi, pankrea, prostata eta umetokiko minbizietan, eta melanoman eta leuzemian. Wnt/ β -Catenina seinalizazio-bidearen inhibitzaile ugari erabiliak izan dira minbizi-zelula amen autoberritze-prozesuak inhibitzeko, eta, ondorioz, zelula horien desagerpena eragin dute (37).

2.3. Hedgehog seinalizazio-bidea

Hedgehog (Hh) fenotipoa *Drosophila*-n aurkitu zen segmentu-polaritatearen mutazio gisa. Hh-k giza garapenean hainbat funtziotan parte hartzen du, eskuin-ezkerreko ardatzaren zehaztapenean batik bat.

Hedgehog geneak hiru homologo ditu ugaztunetan: IHh (Indian Hedgehog), Dhh (Desert Hedgehog) eta Shh (Sonic Hedgehog), non azken hori den ikertuena. Egoera normalean, Ptch1 mintzean zeharreko proteina hartzailak Smo proteina inhibitzen du. Hh proteinaren presentzian Smo proteinaren inhibizioa galarazi egiten da. Ondorioz, Gli transkripzio-faktorea aktibatzen da, nukleora lekualdatu eta itu-geneen adierazpena eragiten du. Horien artean, proliferazio-geneak diren D ziklinak eta c-Myc-a, angiogenesirako VEGFa, epitelio-mesenkimetako trantsizioko SNAIL genea edota ama zelulen autoberritzerako NANOGa eta SOX2a (38).



SHH seinalizazio-bide kanonikoa

SHh bidea funtsezkoa da enbrioi-garapenean zelulen hazkuntza eta desberdintzapena erregulatzeko, bai eta organismo helduan ehun eta organoen homeostasiaren mantentzean ere. Bide honen aktibazioak ugalketaz, angiogenesiaz eta zelula amen zaharberritzeaz arduratzen diren geneen adierazpena eragiten du (39). Baina seinalizazio-bide hau ezohiko egoera baten ondorioz aktibatzen denean, hainbat tumoreren garapena errazten du, tumorigenesian eta metastasian parte hartuz.

Enbrioi-garapenean Hh bidea ezinbestekoa da, garatzen ari diren organoek zelula-edukiera, tamaina eta kokapena egokia izan ditzaten (40). Ektoderma, mesoderma eta endodermako zelula-talde espezifikoetan hazkuntza- eta desberdintzapen-prozesuak eragiten ditu mitogeno gisa eta, are zehatzago, nerbio-ehunaren indukzioan esku-hartzen du, hortzen sorrera eta biriken garapena (41). Orobat ikusi da neuronen aitzindarien proliferazioa eta biziraupena bermatzen duela sabel-aldeko bizkar-muinean (42).

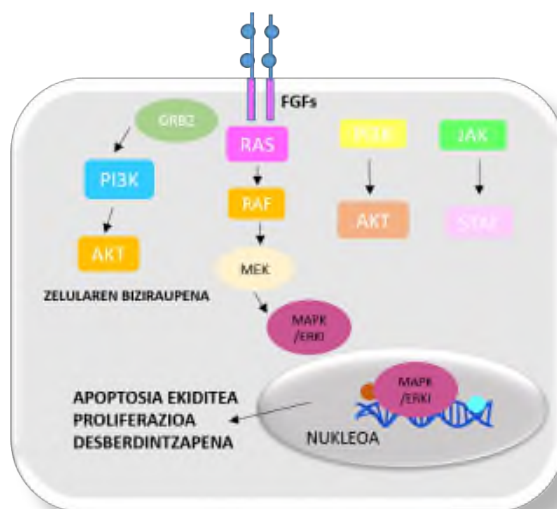
Olatz Crende, Patricia Garcia-Gallastegi

Minbizi-garapenen % 20-25ean Hh seinalizazio-bidea desregulatuta agertzen da, bai Hh proteinen gainadierazpena dagoelako bai bidean parte hartzen duten geneetan mutazioa agertzen delako. Hh bidearen gene asko onkogeneak edo gene tumore-ezabatzaileak dira. Adibidez, funtzioaren galera dakarren Ptch1 genearen mutazioak, edo funtzioaren irabazia eragiten duten Smo, SHh eta Gli geneen mutazioak, larruzaleko minbizia eragiten dute, batez ere zelula basalen kartzinoma (43). Eta Phtc1 meduloblastoma, glioblastoma, rabdomiosarkoma eta koloneko, bularreko eta pankreako minbiziarekin lotu da (44).

Hedgehog seinalizazio-bidearen itu-geneen artean, zelula amak autoberritzatzeko baliogarriak diren nanog eta sox2 proteinak daude. Transkripzio-faktore bi horiek ezinbestekoak dira enbrioia garapenean zein ehun helduan zelula amen mantentzerako (45). Adibidez, bularreko ehun osasuntsuko zelula ametan zein minbizi-zelula ametan Ptch1 eta Gli geneen gainadierazpena dagoela ikusi da (46). Eta Hh bidea ezinbestekoa da sistema hematopoietikoaren zelula amen eta leuzemia mieloidearen tumore-zelula amen mantentzean zein autoberritze-prozesuetan (47), baita melanoman (48) eta pankreako (49) tumore solidoetan aurkitzen diren minbizi-zelula ametan ere.

2.4. Hazkuntza-faktoreak

Hazkuntza-faktoreek (growth factor - GF) edota “faktore trofikoek” familia bat osatzen dute, gehienak proteinak dira eta ehunaren arabera adierazten dira. Esaterako, FGF fibroblastoen hazkuntza-faktorea, PDGF plaketatik bideratutako hazkuntza-faktorea, EGF epidermiseko hazkuntza-faktorea, HGF hepatozitoen hazkuntza-faktorea, VEGF hodi-endotelioaren hazkuntza-faktorea, beste batzuen artean. Ugaztunetan 19 jariatutako FGF proteina mota ezberdin daude. Horiek tirosinakinasa motako hartzaileekin (FGFR) lotzen dira. FGFRak fosforilazio bidez tirosinazko domeinu espezifikoak aktibatzen ditu, eta, proteina-adaptatzailearen eta RAS-MAPK, PI3K-AKT, PLC γ eta STAT moduko bitartekarien bidez seinalea nukleora tanslokatu.



GF seinalizazio-bide kanonikoa

Garapenean eta gizaki helduen fisiologian eta patologian parte hartzen duen seinalizazio- bidea da. FGFek funtzio metabolikoak dituzte, eta ehun-konponketa eta birsorkuntzaren bitartekari dira, sarritan garapenarekin erlazionatzen diren seinalizazio-bideak aktibatzen dituztelarik.

Hazkuntza-faktoreek tumorearen hedapenean parte hartzen dute, bai hasierako zelula- hazkuntza eta klonen hedapena bultzatuz, bai ondoko ehunen inbasioa eta barreiatzea bultzatuz. Era berean, erlazionatu dira tumoreen terapia zitotoxikoak ekiditeko gaitasunarekin eta angiogeniarekin (50).

Glioblastomako zeluletan FGF2ak zelula amen gaitasunaren mantentze-prozesuan parte hartzen du. Gene hori gliomako zelula ametan isilarazi egiten bada, zelulek desberdintzapen-prozesu bat

pairatuko dute; aitzitik, hazkuntza-faktorea mantentzen bada, hori ez da gertatuko (51). Era berean, orain dela gutxi iragarri denez, FGF2ak nestinaren adierazpenean eragina du, nerbio-sistemako zelula ama proteina markatzaile bat, FGF2a zelula amen ezaugarriak mantentzeko beharrezkoa dela berretsiz (52).

3. Eztabaida

Minbizi-zelula amak edo CSCak minbiziaren aurkako tratamenduak garatzeko itu bihurtu dira, Wnt, Hh, Notch eta FGF enbrioi-garapenerako eta homeostasirako seinalizazio-bideak diren molekulen kontra bideratuta. Tratamendu horien garapena erronka bat da, hain zuzen ere, zelula amaren kontra zuzendutako eragileak probatzeko modelo prekliniko zehatzak garatu behar direlako, ondoren klinikarako erabilgarriak diren agente terapeutikoak identifikatzeko asmoz. Eragile esperimental berriak garatzen ari dira Wnt, Notch eta Hh seinalizazio-bideak inhibitzeko, adibidez Hh eta Notch seinalizazio-bideen inhibitzaileak diren GDC0449, RO4929097 molekulak (53). Inhibitzaile horiek tumoreen eta metastasien aurka bideratzen dira, baina eraginkorragoak izango lirakeke ikuspuntua aldatuz eta ez soilik tumore osoa hartuz, tumorearen zelula amen populazioaren aurka bideratuko balira.

Gainera, seinalizazio-bide hauek guztiek ez dute era isolatuan funtzionatzen, sare koordinatu gisa aritzen baitira. Zelula amen fenotipoa seinalizazio-sare osoaren emaitza da. Horrela, zelula amen kontrako inhibitzaileak garatzeak aurrez seinalizazio-nodoen konbinazioen funtzioa ulertzea eskatzen du. Horrez gain, seinalizazio-bidearen jardura eta eragileen eraginkortasuna aurreikusten dituzten biomarkatzaileak beharrezkoak dira. Era berean, medikuntza pertsonalizatua garatzea izango litzateke gakoa, tumore bakoitzeko azpipopulazio eta paziente-taldeen artean efizientzia bermatzeko. Minbiziaren tratamendu espezifikoak biomedikuntzako arlo ezberdinen inplikazioa eskatzen du, intereseko farmako eraginkorrak garatu nahi baditugu.

4. Erreferentzia bibliografikoak

1. Minbiziaren oinarriak [Internet]. National Cancer Institute. 2019. [online kontsultatuta 2019ko urtarrilaren 25ean]. Eskuragarri [URL]: <https://www.cancer.gov/about-cancer>.
2. Schoenhals M, Kassambara A, De Vos J, Hose D, Moreaux J, Klein B. Embryonic stem cell markers expression in cancers. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2009 May 29;383(2):157-62.
3. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* [Internet]. 2001 Nov 1;414(6859):105-11.
4. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* [Internet]. 1997 Jul;3(7):730-7.
5. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2003 Apr 1;100(7):3983-8.
6. Hermann PC, Mueller MT, Heeschen C. Pancreatic cancer stem cells--insights and perspectives. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2009 Oct;9(10):1271-8.
7. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* [Internet]. 2007 Jan 4;445(7123):106-10.
8. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* [Internet]. 2004 Nov

Olatz Crende, Patricia Garcia-Gallastegi

- 18;432(7015):396-401.
9. Iso T, Hamamori Y, Kedes L. Notch signaling in vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2003 Apr 1;23(4):543-53.
 10. Greenwald I. LIN-12/Notch signaling: Lessons from worms and flies. *Genes Dev* [Internet]. 1998 Jun 15;12(12):1751-62.
 11. Schwanbeck R, Schroeder T, Henning K, Kohlhof H, Rieber N, Erfurth ML, Just U. Notch signaling in embryonic and adult myelopoiesis. *Cells Tissues Organs* [Internet]. 2008;188(1-2):91-102.
 12. Bigas A, Espinosa L. The multiple usages of notch signaling in development, cell differentiation and cancer. *Curr Opin Cell Biol* [Internet]. 2018 Dec; 55:1-7.
 13. Yamamoto N, Tanigaki K, Han H, Hiai H, Honjo T. Notch/RBP-J signaling regulates epidermis/hair fate determination of hair follicular stem cells. *Curr Biol* [Internet]. 2003 Feb 18;13(4):333-8.
 14. Chiba S. Notch signaling in stem cell systems. *Stem Cells* [Internet]. 2006 Nov;24(11):2437-47.
 15. Heerboth S, Housman G, Leary M, Longacre M, Byler S, Lapinska K, Willbanks A, Sarkar S. EMT and tumor metastasis. *Clin Transl Med* [Internet]. 2015 Feb 26;4:6,015-0048-3. eCollection 2015.
 16. Huang KH, Sung IC, Fang WL, Chi CW, Yeh TS, Lee HC, Yin PH, Li AF, Wu CW, Shyr YM, Yang MH. Correlation between HGF/c-met and Notch1 signaling pathways in human gastric cancer cells. *Oncol Rep* [Internet]. 2018 Jul;40(1):294-302.
 17. Hu BD, Guo J, Ye YZ, Du T, Cheng CS, Jiang Q, Liu RN, Zhang YB. Specific inhibitor of Notch3 enhances the sensitivity of NSCLC cells to gemcitabine. *Oncol Rep* [Internet]. 2018 Jul;40(1):155-64.
 18. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell* [Internet]. 2006 Nov 3;127(3):469-80.
 19. Wu G, Xu G, Schulman BA, Jeffrey PD, Harper JW, Pavletich NP. Structure of a beta-TrCP1-Skp1-beta-catenin complex: Destruction motif binding and lysine specificity of the SCF(beta-TrCP1) ubiquitin ligase. *Mol Cell* [Internet]. 2003 Jun;11(6):1445-56.
 20. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: Components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* [Internet]. 2009 Jul;17(1):9-26.
 21. Chen AE, Ginty DD, Fan CM. Protein kinase A signalling via CREB controls myogenesis induced by wnt proteins. *Nature* [Internet]. 2005 Jan 20;433(7023):317-22.
 22. Sarkar L, Sharpe PT. Expression of Wnt signalling pathway genes during tooth development. *Mech Dev* [Internet]. 1999; 85(1_2): 197_200.
 23. Shimogori T, Banuchi V, Ng HY, Strauss JB, Grove EA. Embryonic signaling centers expressing BMP, WNT and FGF proteins interact to pattern the cerebral cortex. *Development* [Internet]. 2004;/131(22):5639_47.
 24. Yang Y. Wnts and wing: Wnt signaling in vertebrate limb development and musculoskeletal morphogenesis. *Birth Defects Res C Embryo Today* [Internet]. 2003;/69(4):305_17.
 25. Tetsu O, McCormick F. Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. *Nature* [Internet]. 1999 Apr 1;398(6726):422-6.

26. Luis TC, Ichii M, Brugman MH, Kincade P, Staal FJ. Wnt signaling strength regulates normal hematopoiesis and its deregulation is involved in leukemia development. *Leukemia* [Internet]. 2012 Mar;26(3):414-21.
27. Lu D, Zhao Y, Tawatao R, Cottam HB, Sen M, Leoni LM et al. Activation of the Wnt signaling pathway in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2004; 101: 3118–3123.
28. Dhomen N, Marais R. BRAF signaling and targeted therapies in melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2009 Jun; 23(3):529,45, ix.
29. Juan J, Muraguchi T, Iezza G, Sears RC, McMahon M. Diminished WNT -4beta-catenin-4c-MYC signaling is a barrier for malignant progression of BRAFV600E-induced lung tumors. *Genes Dev* [Internet]. 2014; 28: 561–575.
30. Webster MR, Weeraratna AT. A wnt-er migration: The confusing role of beta-catenin in melanoma metastasis. *Sci Signal* [Internet]. 2013 Mar 26;6(268):pe11.
31. Lin SY, Xia W, Wang JC, Kwong KY, Spohn B, Wen Y, Pestell RG, Hung MC. Beta-catenin, a novel prognostic marker for breast cancer: Its roles in cyclin D1 expression and cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2000 Apr 11;97(8):4262-6.
32. Xu J, Prosperi JR, Choudhury N, Olopade OI, Goss KH. B-catenin is required for the tumorigenic behavior of triple-negative breast cancer cells. *PLoS One* [Internet]. 2015; 10: 1–11.
33. Krausova M, Korinek V. Wnt signaling in adult intestinal stem cells and cancer. *Cell Signal* [Internet]. 2014 Mar;26(3):570-9.
34. Veltri A, Lang C, Lien WH. Concise review: Wnt signaling pathways in skin development and epidermal stem cells. *Stem Cells* [Internet]. 2018 Jan;36(1):22-35.
35. Batsali AK, Pontikoglou C, Koutroulakis D, Pavlaki KI, Damianaki A, Mavroudi I, Alpantaki K, Kouvidi E, Kontakis G, Papadaki HA. Differential expression of cell cycle and WNT pathway-related genes accounts for differences in the growth and differentiation potential of wharton's jelly and bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2017 Apr 26;8(1):102,017-0555-9.
36. Katoh M. Canonical and non-canonical WNT signaling in cancer stem cells and their niches: Cellular heterogeneity, omics reprogramming, targeted therapy and tumor plasticity (review). *Int J Oncol* [Internet]. 2017 Nov;51(5):1357-69.
37. Katoh M. Antibody-drug conjugate targeting protein tyrosine kinase 7, a receptor tyrosine kinase-like molecule involved in WNT and vascular endothelial growth factor signaling: Effects on cancer stem cells, tumor microenvironment and whole-body homeostasis. *Ann Transl Med* [Internet]. 2017b Dec;5(23):462.
38. Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog: Functions and mechanisms. *Genes Dev* [Internet]. 2008 Sep 15;22(18):2454-72.
39. Wu F, Zhang Y, Sun B, McMahon AP, Wang Y. Hedgehog signaling: From basic biology to cancer therapy. *Cell Chem Biol* [Internet]. 2017 Mar 16;24(3):252-80.
40. Caro I, Low JA. The role of the hedgehog signaling pathway in the development of basal cell carcinoma and opportunities for treatment. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2010 Jul 1;16(13):3335-9.
41. Wilson L, Maden M. The mechanisms of dorsoventral patterning in the vertebrate neural

Olatz Crende, Patricia Garcia-Gallastegi

- tube. *Dev Biol* [Internet]. 2005 Jun 1;282(1):1-13.
42. Litington Y, Chiang C. Specification of ventral neuron types is mediated by an antagonistic interaction between Shh and Gli3, *Nat. Neurosci* [Internet]. 2000; 979–985.
 43. Teglund S, Toftgard R. Hedgehog beyond medulloblastoma and basal cell carcinoma. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2010 Apr;1805(2):181-208.
 44. Tostar U, Toftgard R, Zaphiropoulos PG, Shimokawa T. Reduction of human embryonal rhabdomyosarcoma tumor growth by inhibition of the hedgehog signaling pathway. *Genes Cancer* [Internet]. 2010 Sep;1(9):941-51.
 45. Sari IN, Phi LTH, Jun N, Wijaya YT, Lee S, Kwon HY. Hedgehog signaling in cancer: A prospective therapeutic target for eradicating cancer stem cells. *Cells* [Internet]. 2018 Nov 10;7(11):10.3390/cells7110208.
 46. Liu S, Dontu G, Mantle ID, Patel S, Ahn NS, Jackson KW, Suri P, Wicha MS. Hedgehog signaling and bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells. *Cancer Res* [Internet]. 2006 Jun 15;66(12):6063-71.
 47. Zhao C, Chen A, Jamieson CH, Fereshteh M, Abrahamsson A, Blum J, Kwon HY, Kim J, Chute JP, Rizzieri D, Munchhof M, VanArsdale T, Beachy PA, Reya T. Hedgehog signalling is essential for maintenance of cancer stem cells in myeloid leukaemia. *Nature* [Internet]. 2009 Apr 9;458(7239):776-9.
 48. Santini R, Vinci MC, Pandolfi S, Penachioni JY, Montagnani V, Olivito B, Gattai R, Pimpinelli N, Gerlini G, Borgognoni L, Stecca B. Hedgehog-Gli signaling drives self-renewal and tumorigenicity of human melanoma-initiating cells. *Stem Cells* [Internet]. 2012 Sep;30(9):1808-18.
 49. Song L, Wang W, Liu D, Zhao Y, He J, Wang X, Dai Z, Zhang H, Li X. Targeting of sonic hedgehog-gli signaling: A potential therapeutic target for patients with breast cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 2016 Aug;12(2):1027-33.
 50. Witsch E, Sela M, Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology (Bethesda)* [Internet]. 2010 Apr;25(2):85-101.
 51. Pollard SM, Yoshikawa K, Clarke ID, Danovi D, Stricker S, Russell R, Bayani J, Head R, Lee M, Bernstein M, Squire JA, Smith A, Dirks P. Glioma stem cell lines expanded in adherent culture have tumor-specific phenotypes and are suitable for chemical and genetic screens. *Cell Stem Cell* [Internet]. 2009 Jun 5;4(6):568-80.
 52. Li G, Chen Z, Hu YD, Wei H, Li D, Ji H, Wang DL. Autocrine factors sustain glioblastoma stem cell self-renewal. *Oncol Rep* [Internet]. 2009 Feb;21(2):419-24.
 53. Takebe N, Harris PJ, Warren RQ, Ivy SP. Targeting cancer stem cells by inhibiting wnt, notch, and hedgehog pathways. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2011 Feb;8(2):97-106.

Angelman sindromearen tratamendurako itu terapeutikoen bila: USP9X deubikuitinasa jomugan

Searching for Angelman syndrome therapeutical targets: deubiquitinase USP9X in the spotlight

Nagore Elu, Juanma Ramirez, Benoit Lectez, Nerea Osinalde, Ugo Mayor

¹*Biokimika eta Biologia Molekularra Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea, UPV-EHU, 48940 Leioa, Bizkaia.*

²*Biokimika eta Biologia Molekularra Saila, Farmazia Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea, UPV-EHU, 01006 Gasteiz, Araba.*

³*Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbo, Bizkaia.*

nagore.elu@ehu.eus

Laburpena

UBE3A proteinaren gabeziak Angelman sindromea sorrarazten du. Proteina horrek zelulako beste proteina batzuk ubikuitinatzen ditu, haien funtzioa erregulatuz. Hortaz, UBE3A falta denean, bere substratuak —DDI1 kasu— gutxiago ubikuitinatuko dira, ondorio larriak ekarriz. Horrez gain, deubikuitinasa deritzen proteinek substratuen ubikuitina kentzean, egoera larritzen da. Lan honetan DDI1 substratutik ubikuitina ketzen duen proteinetako bat —USP9X— identifikatu dugu eta itu terapeutiko gisa aurkeztu dugu, zeren berau inhibitzeak DDI1 proteinaren ubikuitinazioa emendatu eta gaixotasunaren eredu diren eulien sintomatologia hobetzen baitu.

Gako-hitzak: Angelman sindromea, UBE3A proteina, ubikuitina, deubikuitinasa, farmakoa.

Abstract

Lack of UBE3A protein causes Angelman syndrome. This protein is in charge of ubiquitinating other proteins in the cell. Therefore, when there is lack of UBE3A, its substrates —such as DDI1— will be less ubiquitinated, negatively affecting cell equilibrium. Moreover, proteins named deubiquitinases remove ubiquitin from the substrates, making the scenario even worse. In this work we have identified one of the proteins —USP9X— that deubiquitinates DDI1 and presented it as a therapeutical target, since its inhibition enhances DDI1 ubiquitination and improves the climbing ability of Angelman syndrome model flies.

Keywords: Angelman syndrome, UBE3A protein, ubiquitin, deubiquitinase, drug.

Bidalia: 2019ko ekainaren 6an.

Onartua : 2019ko ekainaren 11n.

<https://doi.org/10.26876/osagaiz.1.2019.262>

1. Sarrera

Gure genoma errezeta-liburu bat bezalakoa da, eta zelula, berriz, sukaldaria; izan ere, genomak dagoen informazioa erabiltzen du bere langileak izango diren proteinak sortzeko. Genoman milaka gene edo errezeta ditugu, eta gene horietako bakoitzak proteina bat ekoizteko informazioa dauka. Proteina guztiek funtzio konkretu bat dute zelularen barruan. Hortaz, errezeta-liburuko orriak falta badira —delezioak— edo testuan akatsak badaude —mutazioak—, litekeena da proteinarik ez sortzea, edo sortuz gero, akastuna izatea. Edozein kasutan, proteinak ez du zelulan dagokion funtzioa burutuko, eta horrek maiz ondorio larriak eragiten ditu. Hain zuzen ere, hori da Angelman sindromearen (AS) gertatzen dena. Burmuinean UBE3A deritzen genearen galeraren edo mutazioaren ondorioz, gene horrek kodetzen duen UBE3A proteina ez da sortzen edo akastuna da, eta horrek burmuineko funtzioetan nahasmenduak sortzen ditu (1) (**1. irudia**). AS pairatzen duten banakoen ezaugarri bereizgarrienak hauek dira: adimen-urritasuna, orekaren nahasmendua, hitz egiteko zailtasunak eta etengabeko irribarrea (2).

1. irudia. Angelman sindromea duten hiru pertsona, hain esanguratsua duten irribarrearekin. UBE3A genean mutazioak edo akatsak daudenean, ez da UBE3A proteinarik sortzen eta sindromea garatzen da.



Baina, nola da posible proteina bakar baten faltak burmuinean horrelako eragin latza izatea? Galdera horri erantzuteko, lehendabizi, UBE3A proteinak zer egiten duen argitu behar da. Aurrez aipatu bezala, proteinak zelulako langileak dira, eta bakoitzak funtzio konkretu bat betetzen du. UBE3A proteina zelulako agintarrietako bat da eta beste proteina batzuei zein funtzio bete behar duten adierazteaz arduratzen da. Eta nola egiten du hori? Bada, proteinei *post-it* gisa funtzionatzen duen molekula bat gehituz, hots, ubikuitina gehituz. Proteina bati itsatsitako ubikuitina kantitatearen eta horiek proteinara lotzeko moduaren arabera, proteinak jasoko duen agindua desberdina izango da (3) (**2A. irudia**). Alabaina, ubikuitina bidez eman daitezkeen aginduak asko dira. Oraintsu frogatu da ubikuitinazioak proteina bat degradatu egin behar dela adierazteaz gain (4), zelulan lekuz aldatu behar dela (5), edo zelulako beste prozesu batzuk aktibatu behar direla (6) esateko ere balio duela (**2B. irudia**). Hortaz, UBE3A proteina zelulako proteina ezberdinak ubikuitinatzeaz arduratzen dela jakinik, logikoa da pentsatzea bere gabeziaren ondorioz proteina horiek agintaririk gabe gelditzen direnez, zelularen oreka hautsi egiten dela.

Ildo beretik, zelulan badira UBE3A proteinaren aurkako funtzioa betetzen duten proteinak, hots, proteinei ubikuitina *post-it*-a kentzeaz arduratzen direnak. Deubikuitinasa (DUB) izenez ezagutzen dira proteina horiek (7). Hortaz, osasun-egoeran, UBE3Ak eta DUBek gidatutako proteinen ubikuitinazioa eta ubikuitina kentzea, hurrenez hurren, oso zehazki erregulatutako prozesuak dira (**2B. irudia**).

2. irudia. (A) Ubikuitina bidezko mezuak desberdinak izan daitezke ubikuitinak lotzeko moduaren arabera. **(B)** Proteinen ubikuitinazioaz arduratzen da UBE3A proteina; deubikuitinasek, aldiz, alderantziz jarduten dute, ubikuitina hori gehiago behar ez denean proteinetatik kenduz.



Arestian aipatu bezala, Angelman sindromea UBE3A proteinaren faltagatik sortzen da, eta hortaz gaixotasuna sakon ulertzeko ezinbestekoa da ezagutzea zeintzuk diren gabezia horren ondorioz neuronetan agintaririk gabe, hots, ubikuitinatu gabe, gelditzen diren proteinak. Orainsu ezagutu ditugu proteina horietako batzuk, eta horien artean dago DDI1 deituriko proteina (8).

DDI1 zelulako garbitzailea da; degradatu behar diren proteinak birziklapen-fabrikara, hau da, proteasomara, eramaten ditu (4). Hortaz, bistakoa da UBE3Aren gabeziaren ondorioz DDI1 proteinaren jardura ez bada egokia, zelularen birziklapen-prozesua kalte daitekeela. Alabaina, oraindik ez da ezagutzen zein den UBE3A proteinak DDI1 proteina ubikuitina bidez markatzean ematen dion agindua, ezta zein den markaketa hori kentzeaz arduratzen den deubikuitinasa.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

UBE3A proteina akastuna denean edo ekoizten ez denean, hots, ASa pairatzen dutenen kasuan gertatzen den bezala, DDI1 proteinaren ubikuitinazio-maila behar baino txikiagoa izatea aurreikusten da. Horrez gain, deubikuitinasek DDI1 proteinak duen ubikuitinazio gutxi hori kentzen badute, egoera are larriagoa izango da. Beraz, DUB horiek inaktibatuz DDI1 proteinaren ubikuitinazio-maila egokia berreskuratzea lortuko balitz, gaixotasunaren sintomatologia hobetuko litzatekeelakoan gaude. Hori kontuan izanda, gure ikerkuntzan hiru helburu ditugu:

- 1) UBE3A proteinak DDI1 proteinan jarritako ubikuitina kentzeaz arduratzen den deubikuitinasa **identifikatzea**.
- 2) Deubikuitinasa hori **inhibitzen** duen farmako bat erabiliz, DDI1 proteinaren ubikuitinazio-maila berreskuratzen denetz aztertzea.
- 3) DUBa inhibitzen duen farmakoa erabiliz, Angelman sindromearen eredu diren eulien **sintomatologia aztertzea**.

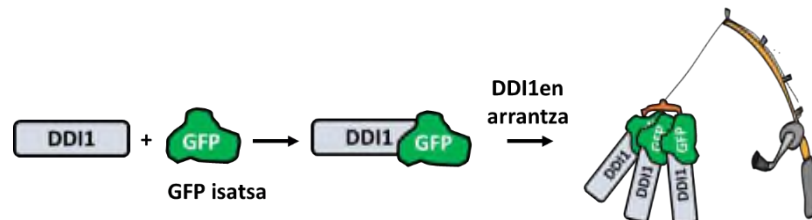
3. Ikerketaren muina

3.1. DDI1 proteinari ubikuitina kentzeaz arduratzen den DUBaren identifikazioa

Proteinen ubikuitinazioa laborategian aztertzeko prozesu nahiko konplexua da; izan ere, ubikuitinatzen diren proteinak populazioaren gutxiengoa (% 1-5) dira. Beraz, proteina konkretu baten ubikuitinazio-maila aztertu nahi bada, nahitaez proteina konkretu hori arrantzatu

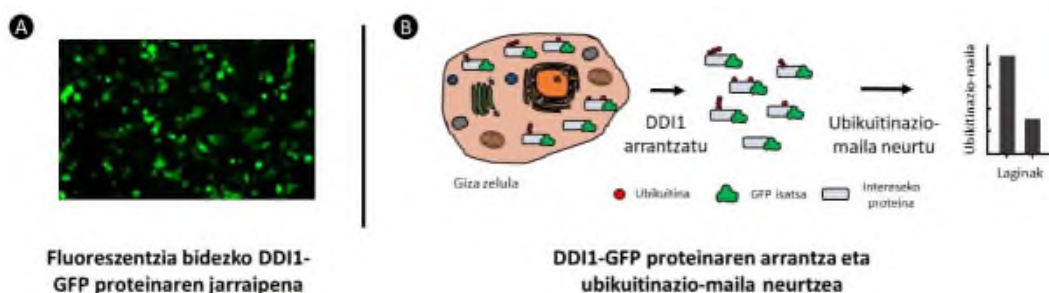
beharra dago, ondoren sakon aztertu ahal izateko. Kasu honetan DDI1 proteinaren ubikuitinazio-maila neurtu nahi dugu, berau ubikuitina gabetzeaz arduratzen den DUBa identifikatzeko. Hortaz, DDI1 arrantzatu behar dugu. Baina nola? Bada, DDI1 proteinari GFP (*Green Fluorescent Protein*) isatsa gehituz, eta ondoren GFParekin lotzen den amua daukan kanabera erabiliz (**3. irudia**).

3. irudia. DDI1 proteinari fluoreszentea den proteina bat (GFP) itsasten zaio, horren aurkako “amurekin” zelulako proteina guztien artean arrantzatu ahal izateko eta ubikuitinazio-maila neurtzeko.



Batetik, DDI1-GFP proteina fluoreszentea denez, fluoreszentiako mikroskopioarekin beha daiteke bere kokapena eta adierazpen-maila ezagutzeko (**4A irudia**). Bestetik, eta guretzako interesgarriagoa izanik, isats hori harrapatzen duen “amua” daukagunez, DDI1 proteina arrantza dezakegu, eta ubikuitina ezagutzen duten antigorputzak erabiliz, bere ubikuitinazio-maila neur dezakegu (**4B irudia**).

4. irudia. GFP isatsaren erabilerak DDI1 proteinan. (A) GFP isatsari esker fluoreszentiako mikroskopioan beha daiteke DDI1-GFP proteinaren adierazpena HEK293T zeluletan. (B) GFP isatsarekin batzen den kanabera erabiliz, DDI1 proteina arrantza dezakegu. Jarraian, antigorputzen bidez proteina honen ubikuitinazio-maila ere neur dezakegu.

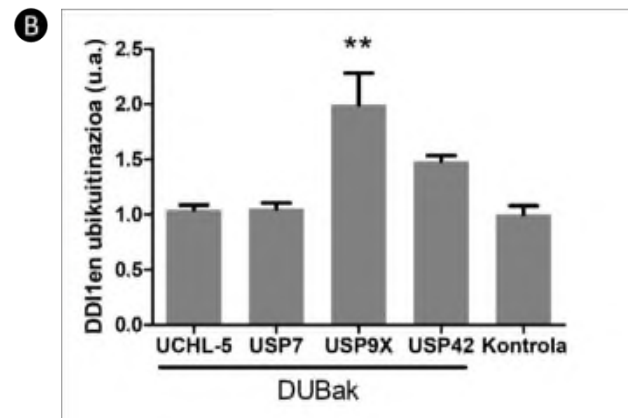
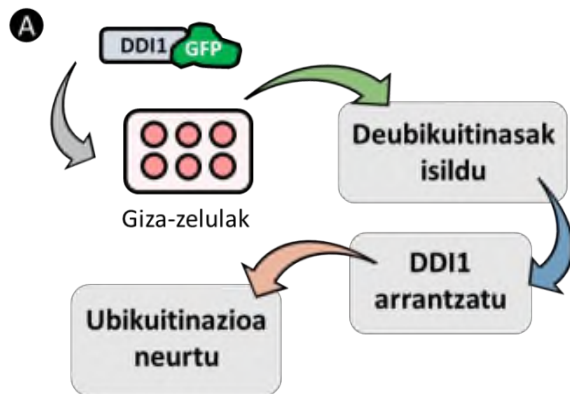


Giza zeluletan 100 DUB ezberdin inguru daude. Horietatik DDI1 proteinatik ubikuitina kentzen duena zein den jakiteko, zelula-populazio ezberdinetan DUB bana desagerrarazi edo isildu dugu. Deubikuitinasaren absentsian, bere itu-proteinetan ez da ubikuitina ezabatuko, eta, beraz, azken horien ubikuitinazio-maila igo egingo da. Hortaz, DUBen bat isildu eta DDI1aren ubikuitinazio-maila emendatzen dela detektatuz gero, DUB hori DDI1 proteinatik ubikuitina kentzeaz arduratzen dela ondorioztatuko dugu.

Esperimentu horretarako HEK293T zelulez betetako 6 putzutxoko plakak erabili ditugu, eta putzutxo bakoitzean DDI1-GFPa gehitzeaz gain, deubikuitinasa bat isildu dugu dagokion siRNAa erabiliz (**5A irudia**). Ondoren putzutxo bakoitzean DDI1-GFPa arrantzatu, eta antigorputzen bidez bere ubikuitinazio-maila neurtu dugu. Testatutako deubikuitinasen artean lauk dute eragina DDI1 proteinaren ubikuitinazio-mailan: UCHL5, USP7, USP9X eta USP42. Alabaina, erreplikarekin egindako bigarren esperimentu batean lau horietatik bakar baten isilpenak —

USP9X— eman du DDI1 proteinaren ubikuitinazio-mailaren emendapen esanguratsua (**5B irudia**). Hortaz, USP9X deubikuitinasa da DDI1 proteinari ubikuitina kentzeaz arduratzen dena.

5. irudia. DDI1 ubikuitina gabetzeaz arduratzen den DUB proteinaren identifikazioa. (**A**) DDI1-GFPa gehitu dugu lagin guztietan, baina putzutxo bakoitzean deubikuitinasa ezberdin bat isildu dugu. Lagin guztietatik DDI1-GFP proteina arrantzatu, eta bere ubikuitinazio-maila neurtu dugu. (**B**) Aztertutako DUB guztietatik lauk izan duten arren eragina DDI1 proteinaren ubikuitinazioan, soilik USP9X proteinaren kasuan izan da eragina estatistikoki esanguratsua esperimentua hiru aldiz egitean [$** p < 0,05$ ANOVA erabiliz ($n=3$), u.a.= unitate arbitrarioak].



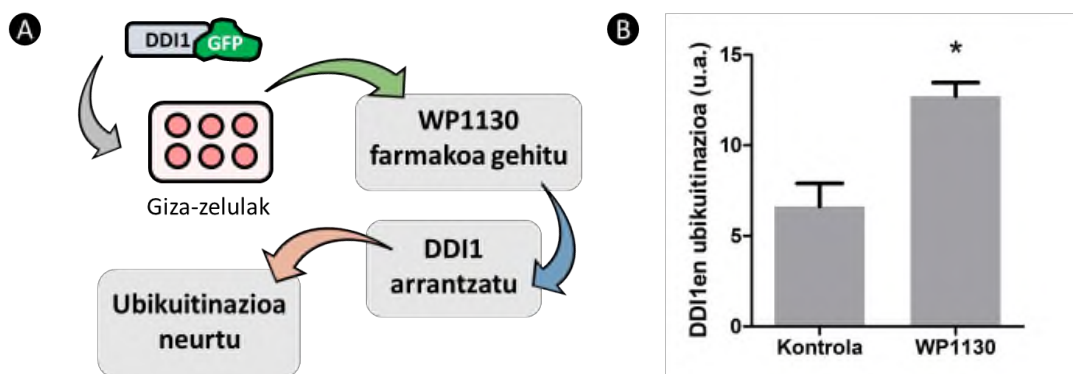
3.2. USP9X proteinaren aurkako farmakoak DDI1 proteinaren ubikuitinazio-mailan duen eragina aztertzea

Aurreko atalean ikusi bezala, USP9X isiltzean DDI1 proteinaren ubikuitinazio-maila igo egiten da (**5B irudia**). Efektu hori Angelman sindromea duten pazienteentzako onuragarria suerta daiteke, gaixoek duten DDI1 ubikuitinatu-maila txikia igotzen lagundu baitezake, haien sintomatologia hobetuz.

Alabaina, zelulekin erabilitako isilpen-teknika ezin da teknikoki pazienteetara hedatu, eta ondorioz, proteina batek jarduteari uzteko modurik erabiliena bere aurkako farmako bat erabiltzea da. Bada USP9Xa inaktibatzen duen merkaturatutako farmako bat: WP1130 edo degirasina deiturikoa. USP9Xaren isilpenarekin lortutako emaitzak, farmako horrekin berresten zirenetz frogatzea izan da gure hurrengo helburua. Izan ere, horrek farmakoa ASaren tratamendu gisa erabiltzeko atak irekiko lituzke.

Horretarako, aurreko esperimentuan bezala, 6 putzutxoko plakak erabili ditugu. HEK293T zelulei WP1130 farmakoa gehitu diegu, eta beste batzuk farmakorik gabe kontrol gisa erabili ditugu. Zelulak 48 orduz farmakoarekin inkubatu ostean, DDI1-GFP proteina arrantzatu, eta bere ubikuitinazio-maila neurtu dugu (**6A irudia**). USP9Xaren isilpenarekin lortutako datuekin bat eginez, farmakoarekin ere DDI1en ubikuitinazio-maila modu esanguratsuan emendatzen dela frogatu dugu (**6B irudia**). Beraz, WP1130 farmakoak USP9X inaktibatu, eta, ondorioz, DDI1en ubikuitinazio-maila emendatzeko gaitasuna duela ondoriozta dezakegu.

6. irudia. WP1130 farmakoaren eragina giza zeluletan. **(A)** DDI1-GFP proteina giza zeluletan sartu da. Hiru putzuxtoko zelulei 0,7 mM WP1130 farmako gehitu zaie, beste hiru putzuxtokoei, berriz, ez, beraz kontrol gisa erabili dira. Ondoren DDI1-GFP arrantzatu, eta bere ubikuitinazio-maila neurtu da. **(B)** Farmakorik gabeko kontrolarekin alderatuz, WP1130ak DDI1 proteinaren ubikuitinazio-maila modu esanguratsuan emendatzen du [T-testa, *, $P < 0,05$, $n=3$, u.a.= unitate arbitrarioak].



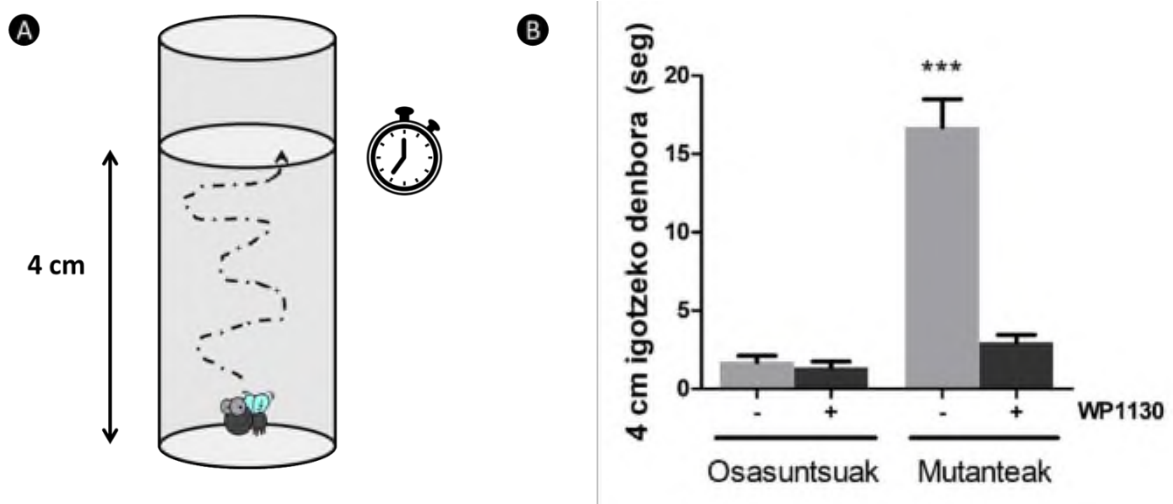
3.3. WP1130 farmakoaren erabilera Angelman sindromearen eredu diren eulietan

Orain arte, Angelman sindromea sendatzeko egin diren ikerketa gehienak burmuinean UBE3A funtzionala berrezartzen saiatu dira (9). Aurrez aipatu bezala, guk uste dugu DDI1 proteinaren gutxieneko ubikuitinazio-maila mantentzeak gaixoen sintomatologia eta, ondorioz, bizikaltatea hobeto ditzakeela. Ildo horretatik, WP1130 farmakoak DDI1 proteinaren ubikuitinazio-maila igotzeko erabilgarria dela frogatu dugu. Beraz, hurrengo pausoa, farmako horrek gaixotasunaren sintomatologia hobeto dezakeen aztertzea izan da.

Atal honetan, UBE3A generik ez duen *Drosophila melanogaster* eulia erabili dugu, fruta-eulia ere deitua. Euli horiek ez dute UBE3A proteinarik, Angelman sindromea duten pazienteen antzera. Sintomatologiari dagokionez, gizakiek orekaren eta mugimenduen nahasmendua erakusten duten bezala, UBE3A gabeko euliek ere ohikoa duten hodian gora egiteko ahalmena gutxituta daukate, hots, euli osasuntsuek baino denbora gehiago behar dute hodiaren goiko aldera hegan egiteko. Ikerketa honetan, UBE3Arik gabeko fruta-euliei WP1130 farmakoak gehituz gero, hodian gora egiteko duten ahalmena berreskuratzen ote duten aztertu nahi izan dugu.

Horretarako, UBE3A proteinarik ez duten euliak (mutaziodunak) eta euli osasuntsuak erabili ditugu. Bai euli mutaziodunekin, bai osasuntsuekin, talde bi egin dira. Talde bati 0,7 mM WP1130 farmako gehitu diogu dietan 24 orduz; bigarren taldeari, berriz, ez (kontrol-taldea). Hodian gora egiteko ahalmena testatzeko, euliak 4 cm-ko altuerara lerro bat marraztuta duten hodi garbietan sartu ditugu. Jarraian, hodi bakoitzari kolpe bat eman diogu euliak beheko aldera eror daitezela. Momentu horretatik zenbatzen hasita, lehenengo euliak lerroa gurutzatzeko behar duen denbora neurtu dugu (**7A irudia**). Espero bezala, farmakoak jaso duten eta ez duten euli osasuntsuen artean ez dugu hodian gora egiteko ahalmenean aldatarik nabaritu (**6B irudia**). Aldiz, UBE3A proteinarik ez duten eulietan, kontrol-taldeak 15-20 segundo behar izan ditu hodian gora irteteko. Aldiz, WP1130 farmakoarekin tratatutako euli mutanteek 3-4 segundo behar izan dituzte, ia euli osasuntsuen antzeko denbora (**7B irudia**). Horrek erakusten du, WP1130 farmakoari esker, Angelman sindromearen eredu diren euliek hodian gora igotzeko ahalmena berreskuratzen dutela. Horrek pentsarazten digu, USP9X itu terapeutiko egokia izan daitekeela etorkizunean Angelman sindromea pairatzen duten gaixoen sintomak tratatzeko.

7. irudia. WP1130 farmakoak Angelman sindromearen eredu diren eulien sintomatologian duen eragina. **A)** Hodian gora hegan egiteko ahalmena neurtzeko esperimntua. Hodia beheko aldetik 4 cm-ra markatzen da, bertan euliak sartu eta lehenengo euliak marra hori gurutzatzeko behar duen denbora neurtzen da. **B)** WP1130 farmakoaren bidez UBE3A proteinarik ez duten euli mutaziodunek hodian gora egiteko ahalmena berreskuratzen dute, ia euli osasuntsuen maila arte [ANOVA, ***, $P < 0,0001$, $n=3$].



4. Ondorioak

Ikerketa honetan UBE3A proteinareen substratua den DDI1 proteinatik ubikuitina kentzeaz arduratzen den DUB proteina identifikatu dugu: USP9X. Proteina horren inaktibazioa pazienteen tratamendurako bidea izan daitekeen frogatzeko asmoz, batetik, isildu egin dugu giza zeluletan, eta bestetik, farmako baten bidez inaktibatu dugu. Kasu bietan DDI1 proteinareen ubikuitinazioa igo denez, gaixotasunaren sintomak benetan arintzeko onuragarria izan daitekeen testatu nahi izan dugu. Angelman sindromearen eredu diren euliek farmakoarekin gutxituta duten hodian gora egiteko ahalmena berreskuratuta dutela ikusi dugu, eta, beraz, USP9X proteina etorkizunean testatzeko itu terapeutiko egokia izan daitekeela ondorioztatu dugu.

Egia da giza genomak ehun deubikuitinasa inguru kodetzen dituela, eta, beraz, DUB baten inhibizioak substratu baten baino gehiagoren ubikuitinazio-maila alda dezakeela, albo-kalteak eraginez. Hori ekiditeko, badira gaixotasunaren tratamendu bat lortzeko beste bide batzuk ere. Aurrez aipatu bezala, horietako batzuek UBE3A proteina garunean berrezartzea dute helburu (9). Alabaina, urteetan zehar hainbat gaixotasun neurologikoren tratamenduetarako DUBak ituratu izan dira (10). Horrez gain, gaur egun oraindik ez dira USP9X proteinareen substratu asko ezagutzen, eta beraz inaktibatzeak ez du albo-kalte larrikeragin gure ikerketan. Hortaz, hori guztia kontuan izanda, estrategia hau ASaren sintomatologia hobetzeko bide egokia izan daitekeela deritzogu.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Lan honetan eakutsi dugunez, UBE3A proteinareen substratua den DDI1 proteinatik ubikuitina kentzeaz arduratzen den DUBa inaktibatzeak eulietan ASaren antzeko sintomatologia arintzen du. Alabaina, UBE3Ak zelulako beste hainbat proteina ubikuitinatzen ditu. Modu bertsuan, DDI1 proteinatik ubikuitina kentzeaz arduratzen diren DUB gehiago ere egon daitezke. Hortaz, beharrezkoa da proteina horiek guztiak ikertu eta zelulan duten funtzioa argitzea benetan gaixotasunaren mekanismo molekularra ulertu ahal izateko.

Nagore Elu, Juanma Ramirez, Benoit Lectez, Nerea Osinalde, Ugo Mayor

Bestalde, UBE3Ak DDI1 proteina ubikuitinatzen duela dakigun arren, oraindik ez dago argi ubikuitinazio horren mezua zein den. Egiten ari garen ikerketek erakutsi digute UBE3A bidezko DDI1 proteinarene ubikuitinazioak DDI1a inaktibatzeke balio lezakeela. DDI1ak proteinen birziklapenean duen garrantzia aintzakotzat hartuta, pentsatzekoa da markaketa horren faltak proteinen gehiegizko birziklapena eragin dezakeela, eta, ondorioz, neuronen funtzioetan nahasmenduak eragin. Edonola ere, hori momentuz hipotesi bat besterik ez da eta, beraz, frogatu beharra dago.

Azkenik, frogatu dugu WP1130 farmakoak eulietan ASaren pareko sintomen gain eragin positiboa duela. Hortaz, hurrengo erronka da frogatzea ikerketa honetan ikusitako efektu onuragarri hori Angelman sindromearen hurbilagoko eredu diren saguetan ere agertzen dela, kasu honetan ager daitezkeen albo-kalteak ere aztertuz. Izan ere, horrek guztiak erakutsiko digu ea etorkizunean USP9Xa inhibitzen duen farmakoa ASaren tratamendurako erabilgarria izan daitekeen edo ez.

6. Eskerrak eta oharrak

Eskerrak nire taldekide guztiei lan honetan emandako laguntza guztiagatik. Mila esker Josean Rodriguezi eta Ane Olazabali DUBen isilarazpenerako materiala uzteagatik. Azkenik, eskertu baita ere Euskal Herriko Unibertsitateari eta Eusko Jaurlaritzari, doktoretza-programa batean parte hartzeko eta lan hau burutzeko aukera emateagatik.

7. Erreferentziak

1. Kishino T, Lalande M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet.* 1997 Urt;15(1):70-73.
2. Buiting K, Williams C, Horsthemke B. Angelman syndrome — insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol.* 2016 Urr;12(10):584-593.
3. Swatek KN, Komander D. Ubiquitin modifications. *Cell Res.* 2016 Api;26(4):399-422.
4. Glickman MH, Ciechanover A. The Ubiquitin-Proteasome Proteolytic Pathway: Destruction for the Sake of Construction. *Physiol Rev.* 2002 Api 1;82(2):373-428.
5. Wang P-Y, Chang K-T, Lin Y-M, Kuo T-Y, Wang G-S. Ubiquitination of MBNL1 Is Required for Its Cytoplasmic Localization and Function in Promoting Neurite Outgrowth. *Cell Rep.* 2018 Ots;22(9):2294-2306.
6. Dynek JN, Goncharov T, Dueber EC, Fedorova AV, Izrael-Tomasevic A, Phu L, Helgason E, Fairbrother WJ, Deshayes K, Kirkpatrick DS, Vucic D.. c-IAP1 and UbcH5 promote K11-linked polyubiquitination of RIP1 in TNF signalling. *EMBO J.* 2010 Abe 15;29(24):4198-4209.
7. Amerik AY, Hochstrasser M. Mechanism and function of deubiquitinating enzymes. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* 2004 Aza 29;1695(1):189-207.
8. Ramirez J, Lectez B, Osinalde N, Sivá M, Elu N, Aloria K, et al. Quantitative proteomics reveals neuronal ubiquitination of Rngo/Ddi1 and several proteasomal subunits by Ube3a, accounting for the complexity of Angelman syndrome. *Hum Mol Genet.* 2018 Eka 1;27(11):1955-1971.
9. Meng L, Ward AJ, Chun S, Bennett CF, Beaudet AL, Rigo F. Towards a therapy for Angelman syndrome by targeting a long non-coding RNA. *Nature.* 2015 Ots 19;518(7539):409-412.
10. Osinalde N, Duarri A, Ramirez J, Barrio R, Perez de Nanclares G, Mayor U. Impaired proteostasis in rare neurological diseases [Internet]. *Semin Cell Dev Biol.* 2018 [Kontsulta: 2019-06-12] 3. pii: S1084-9521(18)30161-7. Eskuragarri: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1084952118301617>

Triage egoki baten garrantzia anafilaxiaren identifikazio eta tratamenduan: kasu batzuei buruz

Significance of an accurate triage in anaphylaxis identification and management: Concerning a few cases.

Esozia Arroabarren¹, Maria J Alvarez Puebla¹, Marta Anda¹, Jorge Alvarez², Montserrat de Prada²

¹*Alergologiako Zerbitzua. Nafarroako Ospitale Gunea*

²*Pediatriako Larrialdietako Unitatea. Pediatriako Zerbitzua. Nafarroako Ospitale Gunea*

esoziaa@yahoo.es; esozia.arroabarren.aleman@navarra.es

Laburpena

Anafilaxia susmatu bezain laster tratatu behar da. Triage edo sailkapenerako sistemak larrialdietako zerbitzuen sarrerak dira, eta gaixoen atentzioa aurreratzen dute. Anafilaxiaren berezitasunak bere identifikazioa eta atentzioa zaildu ditzake.

Gure Pediatriako Larrialdietako sailkapenaren bidez (Umeen Triaierako Kanadar Sistemaren [PaedCTAS] adaptazioa) aurreratutako kasu klinikoak aztertuko ditugu. Sistema horrek hiru pauso dauzka: lehen itxuraren balorazioa ebaluazio pediatrikoaren triangeluaren (EPT) bidez egiten da, gero kexa nagusiaren azterketa egiten da, eta diskriminatzailearen datuak lortzen dira (bizi-konstanteak, aurreko gaixotasunak...). Datu guztiak gehitzen dira lehentasun-maila, itxarote-denbora eta ubikazioa emanez.

Aztertutako kasuak: a) 9 urteko ume bat, elikagaiak sortutako anafilaxia eduki eta bere adrenalina autoinjektagarria erabili ondoren Larrialdietara hurbildu zena; b) 3 urteko umea, esneak sortutako anafilaxia eduki eta bere Osasun Zentroan adrenalina hartu ondoren Larrialdietara bidalia; c) 11 urteko neska, aurreko elikagai-alergiarekin, urtikaria zuen fruitu lehorrak jan ondoren; d) 11 urteko mutila shock anafilaktikoarekin. Lehenbiziko kasuari erdi-mailako lehentasuna eman zitzaion eta itxarongelara bidali. Bigarrenak lehentasun egokia eta erreanimazioan aztertuta izan zen; hirugarren kasua itxarongelan zorabiatu eta konortea galdu zuen medikuak ikusi ondoren eta erreanimaziora pasatu zen, eta laugarrena ongi aurreratu, erreanimaziora eta zainketa intentsiboetan ingresatu zen.

Lehen itxura bakarrik ez da fidagarria erreazio alergiko larri bat aurreratzeko. Kontuan hartu behar diren datuak sailkapen egoki bat egiteko: gaixotasun sistemiko bat da eta azaletik kanpo edukitzen diren sintomak azalarenak baino garrantzitsuagoak dira; aurrekari alergikoak anafilaxia-arriskua duten gaixoak identifikatzeko datu lagungarriak dira; sintomen iraupenak anafilaxiaren diagnosis ezeztatu dezake.

Itxarote-denborak eta adrenalina jartzearen atzerapenak anafilaxiaren pronostikoa okertu dezakete.

Gako-hitzak: triajea, anafilaxiaren tratamendua, umea, epinefrina, Ebaluazio Pediatrikoaren Triangelua (EPT), Umeen Sailkapenarako Kanadar Sistema (Canadian Pediatric Triage and Acuity Scale-PaedCTAS)

Abstract

Anaphylaxis requires immediate medical assistance. Triage systems are Emergency Departments' entrance and prioritize medical attention. Anaphylaxis' peculiarities can hinder its identification and attention.

Our aim was to show this point by the analysis of a sample of cases prioritized at our Hospital's Paediatric Emergency Department (PED) by means of its version of the Canadian Paediatric Triage and Acuity Scale (PaedCTAS). It includes initial assessment by Pediatric Assessment Triangle, main complaint evaluation and discriminators' record, obtaining a prioritization level, expected time for physician evaluation and location at PED. Cases included: (a) Nine-year-old child who referred a food-induced anaphylaxis treated with his self-injectable epinephrine device; (b) Three-year old child referred from his Health Center after epinephrine administration; (c) Eleven-year-old child with previous food Allergy who referred food-induced urticaria; (d) Eleven-year-old child with anaphylactic shock. The first case received an intermediate priority level and was located in waiting room. Case b was identified correctly and referred to Resuscitation Room. Case (c) collapsed in the waiting room after medical evaluation and (d) was correctly prioritized, attended at Resuscitation and admitted at Paediatric Intensive Care.

Relying only on initial assessment can lead to errors in anaphylaxis' identification. Useful data for accurate allergy triage should include: careful assessment of non-skin symptoms since anaphylaxis is a systemic disease; previous allergy diseases should be taken into account to identify patients at-risk of anaphylaxis; symptom duration should be considered in the assessment, since it may rule out the diagnosis.

Delays in medical assessment and epinephrine administration can endanger anaphylaxis' prognosis.

Keywords: Triage, anaphylaxis management, child, Pediatric Assessment Triangle (PAT), Canadian Pediatric Triage and Acuity Scale (PaedCTAS)

1. Azalpena

Anafilaxia immunitate-sistemak eragindako alergia-erreakzio bat da, heriotzaraino ere eraman dezakeena. Anafilaxia susmatu bezain laster tratatu behar da (1). Anafilaxiak eragindako heriotzak aztertzean, adrenalina ez zela erabili edo beranduegi eman zela ikusi da. Gaixo anitz larrialdietako zerbitzuetara joango dira erreakzio alergiko bat den susmoaren aurrean. Sailkapen edo triajeko sistemak larrialdietako zerbitzuen sarrerak dira, eta gaixoen atentzioa lehenesten dute (2). Gaur egungo sailkapen-sistema balioztatuak 5 lehentasun-maila dauzka (3). Sailkapen-sistema gehien arabera, anafilaxiak I Lehentasuna (Susperketa; berehalako atentzioa) kategoria dauka (4,5).

Anafilaxia-kasu gehienak oker aurreikusten dira larrialdi-zerbitzuetan (6). Anafilaxiaren berezitasunak larrialdi-zerbitzuan bere identifikazioa eta lehentasun egokia ematea zaildu dezake. Lau kasu klinikoen sailkapenaren prozesuak azterketuko ditugu puntu hauek azaltzeko.

Nafarroako Ospitale Guneko Pediatriako Larrialdi Unitateak 2012an triaje-sistema berezi bat abiarazi zuen (4-6) Umeen Sailkapenarako Kanadar Sistemari (Canadian Pediatric Triage and Acuity Scale; PaedCTAS) oinarrituta. Triajea erizainak egiten du kontsulta berezi batean. Bost lehentasun-maila dauzka, medikuak ikusteko komenigarri diren itxarote-denbora batzuekin (ID) (I: Susperketa; berehalako atentzioa; II: Oso larri; ID: 15 minutu; III: Larri, ID: 30 minutu; IV: Larritasun eskasa, ID: Ordu bat; V: Larritasunik gabekoa, ID: 2 ordu). Gaixo baten lehentasuna honela ematen da: lehenik, gaixoak begi-bistaz aztertzen dira zenbait adierazle kontuan hartuz, hala nola itxura orokorra, kanpoko arnas estualdi zeinuaren agerpena eta larruazal-perfusioaren datuak (zianosia, zurbiltasuna...); datu horiek Ebaluazio Pediatrikoaren Trinagelua (EPT) osatzen dute (7). Nahastuta dauden adierazleen kopuruaren arabera, hasierako lehentasun bat ematen da: Susperketa lehentasun-maila: 3 adierazleak nahastuta daudenean; Oso larri lehentasun-maila: 2 adierazle

nahastuta; Larri maila: adierazle bakarra nahastuta dagoenean; Larritasunik gabeko maila: Triangelu Egonkorra.

Jarraian, EPT egonkorra daukaten gaixoetan kontsulta-zergatia galdetzen da, emandako lehentasuna egokituz. Alergiaren kategorian, lehentasuna azal-sintomen arabera ematen da: Aurpegiko edema: III Lehentasuna (Larri kategoria); Urtikaria akutua: IV kategoria (larritasun eskasa). Erizainak anafilaxiaren diagnosia ematen badu (beste kontsulta-zergatiak aztertzeke ez da diagnosirik eman behar), larrialdiaren sarreran Susperketa lehentasuna emango da (4-6). Gogoan hartzen diren azken datuak bereizgarriak dira: bizi-konstanteak eta gaixotasun-aurrekariak kontuan edukitzen dira lehentasuna egokitzeke (adina eta immunosupresioa).

1. taulan lau anafilaxia-kasuren datuak azaltzen ditugu, bai sailkapenean jasotakoak baita medikuntxostenean bildutakoak ere. Lehen atalean sailkapenaren pausoak deskribatzen dira, ondorengo atalean, medikuntxostenaren datuak diagnosia ezagutzeko. Gaixoen eboluzioak ere laburtzen dira.

Laurak egitan suertatutako anafilaxiaren adibideak dira. Hiru kasutan lehen itxura ona zen eta EPT egonkorra zeukaten, shock anafilaktiko kasuan izan ezik. Lehen itxura bakarrik ez da fidagarria erreakzio alergiko larri bat aztertzeke. Gaixoa berez errukeraperatu daiteke edo tratamenduaren eraginez, ikus dezakegun bezala. Lehenbiziko 2 kasuen behaketen artean anafilaxia susmatzeko datuak dauzkagu. Lehenbiziko kasuan gaixoak Alergiako Kontsultetan anafilaxia artatzeko emandako gomendio guztiak bete zituen (8, 9): sintomak ezagutu, adrenalina erabili eta gero ospitale batera joan. Hala ere, haren sailkapena desegokia izan zen. Haren lehen itxura kontuan hartu zen lehentasuna emateko eta daturik larriena (adrenalinaren erabilera) ezeztatu zen balorazioa egitean. Gainera, itxarongelara bidali zen medikuak aztertu gabe. Erabaki horrek zaildu dezake zaintza egokia (itxarongeletan jende anitz batera egoten baita), adrenalinaren dosi bakar hori gutxiegia izan daitekeelako. Anafilaxia duten gaixoen % 20k adrenalinaren dosi bakar bat baino gehiago beharko dute sintomak menderatzeko (10). Alderantziz, bigarren umearen sailkapena egokia izan zen. Kasu honetan, nahiz eta EPTa eta lehen itxura berdinak izan, aurrekariak eta epinefrinaren datuak kontuan hartu ziren lehentasuna emateko.

Hirugarren kasua ongi aurreikusi zen erizainak zeuzkan datuekin. Gaixoa ustekabean okertu zen itxarongelan medikuak aztertu eta antihistaminiko bat eman ondoren. Kasu honek azpimarratzen du anafilaxia gaixotasun larria eta ustekabean ager daitekeen prozesua dela eta adi egon behar dugula ezagutzeko.

Laugarren kasuak shock anafilaktiko baten kasua azaltzen du. Adibiderik errazena da kontzeptuaren adibidea osatzen duelako, baina ez da maizen ikusten dugun adibidea. Sintomak azkar ezagutu beharko lirarteke adrenalina ahal bezain laster emateko eta progresioa gelditzeko.

Ikusten dugun bezala, triaje egoki bat beharrezkoa da gaixo alergikoen azterketa, diagnosi eta tratamendu azkar eta egoki bat larrialdietako zerbitzuan emateko. Kontuan hartu behar diren datuak triaje egoki bat egiteko (6, 11):

Gaixotasun sistemiko bat da: larruazaletik kanpo agertzen diren sintomak larriak eta beharrezkoak dira anafilaxia susmatzeko, eta sinesgarriak dira gaixoa larrialdietara heltzean hobetu bada ere. Lehen itxura ez da fidagarria eta bakarrik medikuaren anamnesi eta miaketa fisikoak baieztatuko du diagnosia eta tratamendu-beharra.

Aurrekari alergikoak anafilaxia-arriskua duten gaixoak identifikatzeko lagungarriak dira: anafilaxiak, elikagai-alergiak edo adrenalinaren erabileraren aipamenak identifikatzen dute alergia larri baten arriskua haurtzaroan (11).

Sintomen iraupena oso lagungarria da batzuetan anafilaxia ezeztatzeke: iraupen luzea anafilaxiarean susmoarekin bateraezina da.

Esozia Arroabarren ,Maria J Alvarez Puebla, Marta Anda, Jorge Alvarez, Montserrat de Prada

Kontuan eduki behar dugun azken mezua: inork ez du anafilaxia daukan gaixo bat behar den moduan eta momentuan tratatuko, saillkapena desegokia izan bada. Itxarote-denborak eta adrenalina jartzearen atzerapenak gaitzaren prognosia okertu dezakete.

2. Erreferentzia bibliografikoak

1. Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lieberman P, Lockey RF, Muraro A, Roberts G, Sanchez-Borges M, Sheikh A, Shek LP, Wallace DV, Worm M. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014; 7(1): 9.
2. MeSH Browser [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), Medical Subject Headings Section. [1999]. Triage; [Kontsulta: 2019-01-20]. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68014218>.
3. Soler W, Gómez Muñoz M, Bragulat E, Alvarez A. El *triaje*: herramienta fundamental en urgencias y emergencias. *An Sist Sanit Navar.* 2010;33 Suppl 1:55-68.
4. Warren DW, Jarvis A, LeBlanc L, Gravel J; CTAS National Working Group; Canadian Association of Emergency Physicians; National Emergency Nurses Affiliation; Association des Médecins d'Urgence du Québec; Canadian Paediatric Society; Society of Rural Physicians of Canada. Revisions to the Canadian Triage and Acuity Scale paediatric guidelines (PaedCTAS). *CJEM.* 2008; 10(3):224-43.
5. Canadian Association of Emergency Physicians. Ottawa: Canadian Association of Emergency Physicians; c2018- . Canadian Triage and Acuity Scale (CTAS), Prehospital CTAS (Pre-CTAS). CTAS application; [2018] [Kontsulta: 2019-01-20]. Eskuragarri: <http://caep.ca/resources/ctas>.
6. Arroabarren E, Alvarez-García J, Anda M, de Prada M, Ponce MC, Palacios M. Quality of the Triage of Children with Anaphylaxis at the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care.* 2018 Mai 15. doi: 10.1097/PEC.0000000000001442.
7. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care.* 2010; 26(4):312-5.
8. Juliá Benito JC, Sanchez Salguero CA, Alvarado Izquierdo MI, Alvarez Caro F, Arroabarren Alemán E, Capataz Ledesma M, Guitart Martínez M, Mesa del Castillo Payá M, Moure Gonzalez JD, Vidorreta Martínez de Salinas MJ. Map. Manual de Anafilaxia Pediátrica [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica; 2017 [Kontsulta: 2019-01-20]. 99 or. Eskuragarri: http://www.seicap.es/es/mapmanual-de-anafilaxia-pediátrica_44766.
9. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, De la Hoz B, Fernández Rivas M, Gangoiti Goikoetxea I, Guardia P, Herranz Sanz MA, Juliá Benito JC, Lobera Labairu T, Praena Crespo M, Prieto Romo JI, Sánchez Salguero C, Sánchez JI, Uixera Marzal S, Vega A, Villarroya P. Guía de actuación en anafilaxia: Galaxia 2016 [Internet]. Madrid: Esmon SA; 2016 [Kontsulta: 2019-01-20]. 63 or. Eskuragarri: <http://www.seaic.org/profesionales/galaxia>.
10. Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(1):133-8.
11. Arroabarren E, Alvarez-García J, Anda M, de Prada M, Ponce C, Alvarez-Puebla MJ. Impact of Specific Training in Anaphylaxis for Triage Nursing Staff in the Pediatric Emergency Department of a Tertiary Hospital. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018; 28(6):401-406. doi: 10.18176/jiaci.0271.

1. taula. Kasu klinikoak. EPT: Ebaluazio Pediatrikoaren Triangelua; *EPTaren irizpideak; +testu librean erizainak idatzitako datuak; #gomendutako itxarote-denbora eman den lehentasunaren arabera.

		1. kasua	2. kasua	3. kasua	4. kasua
Datu demografikoa	Adina	9 urte	3 urte	11 urte	11 urte
	Sexua	Mutila	Mutila	Neska	Mutila
SAILKAPEN FITXAREN DATUAK	EPT *Konortea *Arnas lana *Larruazalaren perfusioa	Egonkorra	Egonkorra	Egonkorra	Ezegonkorra *Konorte nahastua *Arnasa hartzeko zailtasuna *Zurbiltasun nabarmena
	Behin-behineko lehentasuna	5	5	5	1
	Behaketa/ Oharrak+	“Erreakzio alergikoa eduki du, arrautza daukan janaria jan ondoren. Altellus® bere buruari injektatu dio. Orain ongi dago”.	“Salbutamol inhalatua gehi muskulu barneko epineprina osasun-zentroan emanda. Alergikoa. Orain itxura ona du”.	“Kakahueteak jan ditu duela ordu bat. Orain urtikaria dauka. Frutari eta fruitu lehorrei alergia die”.	Alergia
	Emandako lehentasuna	3	1	4	1
	Emandako kokalekua larrialdietan	Itxarongela	Erreanimazioa	Itxarongela	Erreanimazioa
	Bizi-konstanteak Diskriminatzaileak: 3 hilabete baino txikiagoa immunosupresioa	Ohikoak ez	Ohikoak ez	Ohikoak ez	12 puntu Glasgow koma zenbaketan. Ohiko tentsioa. Arnasketa maiztasun eta taupada gehituak. ez
MEDIKUAREN TXOSTENAREN DATUAK	Medikuak lortutako anamnesia	Arnas estutasuna eta sabeleko mina arrautza jan ondoren. Bere adrenalina injektatzeko gailua erabili du ospitalera etorri baino lehen.	Urtikaria eta disfonia haurtzaindegian esnea edan ondoren. Osasun-zentroan bere adrenalina erabili dute eta salbutamol eman ospitalera bidali baino lehen.	Urtikaria kakahueteak jan ondoren gehi sabeleko mina gereziak jan ondoren.	Ustekabeko arnas estutasuna, gehi betazalen edema, errinitisa, zianosia eta konortearen galera.
	Itxarote-denbora #	10 minutu 30	5 minutu 0	10 minutu 60	0 minutu 0

	Eboluzioa	Alta-agiria	Behaketan 6-8 ordu eta alta eman zitzaion.	Itxarongelan sinkopea eduki ondoren, erreanimazioan adrenalina antihistaminikoa eta zain bidez kortisona behar izan zituen.	Susperketan bi adrenalina-dosi, gehi antihistaminikoa eta kortisona zain bidez. Zainketa intentsiboko unitatera bidali zen miatzeko.
	DIAGNOSTIKOA	ANAFILAXIA	ANAFILAXIA	ANAFILAXIA	SHOCK ANAFILAKTIKOA

Erreferentziak euskaraz idazteko irizpideak Vancouver estiloari jarraituz *Criteria for the publication of references in Basque following the Vancouver style*

Eukene Ansuategi Zengotitabengoa

Donostiako Unibertsitate Ospitaleko Liburutegia. ESI Donostialdea

eukene.ansuategi@osakidetza.eus

Laburpena

Osagaiz aldizkarian erreferentziak euskaraz idazteko gida bat eskuragarri dago jada. Medikuntzan gehien erabiltzen den Vancouver estiloan oinarrituta dago. Artikulu honetan aipatutako estilo horri buruzko laburpen bat eskaintzen da: bere sorrera, ezaugarri nagusiak eta euskarazko bertsioa.

Osagaiz aldizkariak International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) batzordeak proposatutako gomendioei jarraitzen die. Horiek aintzat hartuz, aldizkarian argitaratzen diren lan guztien erreferentziak egiaztatzen dira eta egileei zuzenketak bidaltzen zaizkie, erreferentzien zehaztasuna eta zuzentasuna adierazteko.

Gako-hitzak: erreferentzia bibliografikoak; estilo bibliografikoak; Vancouver estiloa; Argitalpen zientifikoa

Abstract

Osagaiz journal has included a guideline in Basque based on Vancouver citation style. This article summarizes the origin and main features of this citation style containing explanations, examples and instructions for the Basque version.

Following the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the references cited in Osagaiz are verified and corrections are sent to the authors in order to check the accuracy of these citations.

Keywords : bibliographic references; Citation styles; Vancouver citation style; Scientific publication

1. Azalpena

Aipuak eta erreferentzia bibliografikoak oso atal garrantzitsuak dira artikulu zientifiko batean, indartzen baitute dokumentuan ematen den informazioa. Eta hortaz aparte, gaiaren ikuspegi sakonagoa ematen dute. Erreferentzia bibliografikoek egiazkotasuna ematen diote dokumentuari, eta era zuzen batean idatzi behar dira erraz topatzeko.

Askotan bi termino hauek, aipuak eta erreferentziak, nahasten dira. Aipuak erreferentzia bibliografiko batera bidaltzen gaitu, eta erreferentzia bibliografikoak jatorrizko dokumentua lortu ahal izateko beharrezko informazioa ematen digu.

Aipu eta erreferentzia bibliografikoen idazkera araututa dago estilo bibliografiko baten bidez. Estilo asko daude ikerlanaren arabera (AP, MLA, Chicago...) eta medikuntzan gehien erabiltzen den estiloa “Vancouver” deiturikoa da.

1.1. “Vancouver citation style”: sorrera

1978. urtean medikuntzari buruzko aldizkarien zenbait zuzendari Vancouver hirian elkartu ziren asmo zehatz batekin, beren aldizkarietan artikulua argitaratzeko oinarriko baldintzak ezartzea, hain zuzen ere.

1979. urtean *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* dokumentua argitaratu zuten, eta erreferentzia bibliografikoei dagokienez, Estatu Batuetako *National Library of Medicine*-ek ezarritako eredu erabiltzea proposatu zuten (1).

Orduz geroztik argialetxe gehiago batu ziren eta gaur egun izen honekin ezagutzen dugu: *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). *Osagaiz* aldizkariak batzorde horrek proposatutako gomendioei jarraitzen die: “Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals”: <http://www.icmje.org/recommendations/>

Gaur egun, ICMJE batzordeak ***Citing Medicine. The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers*** etengabe eguneratuta dagoen liburua kontsultatzea proposatzen du (2).

1.2. Ezaugarri nagusiak

Vancouver estiloaren erreferentzia bibliografikoak idazteko ezaugarri nagusiak honako hauek dira:

- Erreferentziak lanaren bukaeran agertuko dira eta testuan lehenengo aldiz aipatzen diren ordenaren arabera zenbatuko dira.
- Abizenak osorik eta izenaren lehenengo letra, komarik gabe, jartzen dira. Gaur egun, egile guztiak aipatzea gomendatzen du *National Library of Medicine*-ek.
- Egile bat baino gehiago badago komarekin banatu behar dira.
- Dokumentuak egilerik ez badu (pertsonek edo erakundeak), erreferentzia izenburuarekin hasi behar da.
- Aldizkariaren izen laburtua jarri behar da. Horien zerrenda helbide hauetan kontsulta daiteke:
 1. NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>
 2. LTWA stands for “List of Title Word Abbreviations”: <http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa/>
 3. Gaztelaniazko aldizkariak bilatzeko: DICE (Difusión y Calidad Editorial de las Revistas Españolas de Humanidades y Ciencias Sociales y Jurídicas) <http://epuc.cchs.csic.es/dice/>

1.3. Euskarazko bertsioa

Aurten, *Osagaiz* aldizkarian atal berri bat gehitu dugu, “Erreferentziak euskaraz idazteko irizpideak” deitutakoa. Dokumentu honetan, Vancouver estiloaren euskarazko bertsioa proposatzen dugu. Bertan dokumentuen erreferentziak euskaraz egiteko adibideak aurkituko dituzue: aldizkarietako artikulua, liburuak, liburuen kapituluak, datu-baseak, eta abar.

Estilo bibliografikoen euskarazko bertsio desberdinak topatu ditugu, esate baterako Harvard – APA estiloa (3) edo Joana Albret Bibliotekonomia Mintegiak proposatutakoa (4). Hala ere, eta guk dakigunez, Vancouver estiloa orain arte ez da euskaratu eta medikuntza arloan gehien erabilitako estiloa denez, funtsezkoa iruditu zaigu proposamen bat luzatzea.

Ingelesetik euskarara itzultzeko erabaki batzuk hartu behar izan ditugu. Adibidez, liburu baten kapituluaren erreferentzia egiteko batzuek ingelesezko “in” onartu badute ere (esaterako, *Ortotipografia* liburuan, “Bibliografia nola aipatu” kapituluan) (5), badaude euskaraz “hemen” hitza erabiltzea aukeratu dutenak. Guk azken hori erabiltzea erabaki dugu.

1.4. Baliabide elektronikoen erreferentziak nola egin

Gero eta sarriagoa da dokumentu elektronikoen erreferentziak egin behar izatea. Besteak beste, Interneten argitaratutako artikulua, webguneak, liburu elektronikoak, datu-baseak, eta abar. Aipatutako *Citing Medicine* liburuan dokumentu mota guztietako erreferentziak nola egin azaltzen da. Aldiz, gure euskarazko bertsioan, medikuntzan gehien erabiltzen diren dokumentuak hartu ditugu adibideak emateko.

1.5. Nola lortu artikulua baten erreferentzia Vancouver estiloari jarraituz

1. Artikulua Pubmed datu-basean bilatu (sarbidea librea da: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
2. Erreferentzia “Abstract” formatuan ikusten da, beraz “Summary (text)” formatura aldatu egin behar da:



3. Summary (text) formatua kopiatu, DOI ondorengo azkeneko bi datuak kenduta:

1: Groenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LF, Cohen MR, Deng G, Johnson JA, Rumber N, Seely D, Zick SM, Royce LM, Tripathy D. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2017 May 3;57(3):198-212. doi: 10.5582/caac.21397. Epub 2017 Apr 24. Review. PubMed PMID: 28436900.

Kudeatzaile bibliografikoek erreferentzia bibliografikoak idazteko lana errazten dute. Zotero, Endnote, Refworks eta abar kudeatzaile bibliografikoak dira, eta beste baliabide batzuetan aurkitutako erreferentziak antolatu eta aipua eta erreferentziak sortzeko prestatuta daude. Oso baliabide onak dira erreferentzia asko kudeatu behar direnean (adibidez, tesiaren prestakuntzan) eta oso lagungarriak dira dokumentu bat idatzi behar denean (aipua modu erraz batean sartzeko edo bibliografia sortzen laguntzeko).

1.6. Osagaiz aldizkaria eta erreferentzien zuzentasuna

International Committee of Medical Journal Editors-en gomendioetan, erreferentzien zehaztasuna adierazteko, Pubmed datu-basea edo jatorrizko dokumentuak kontsultatzea proposatzen da: “Some but not all journals check the accuracy of all reference citations; thus, citation errors sometimes

appear in the published version of articles. To minimize such errors, references should be verified using either an electronic bibliographic source, such as PubMed, or print copies from original sources”(6).

Osagaiz aldizkarian argitaratzen diren lan guztien erreferentziak egiaztatzen ditugu eta egileei zuzenketak bidaltzen dizkiegu.

2. Erreferentzia bibliografikoak

1. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Steering Committee of Medical Editors. Br Med J. 1979;1(6162):532-5.
2. Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2. argit. Wendling DL, arg. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 - Eguneratuta: 2015-10-2; Kontsulta: 2019-05-07]. Eskuragarri: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>
3. Nafarroako Unibertsitate Publikoko Liburutegia. Erreferentzia Bulegoa. Aipua eta erreferentziak egiteko gida, APA Style [Internet]. Iruña: Nafarroako Unibertsitate Publikoko Liburutegia; 2014 [Kontsulta: 2019-05-07]. 11 or. Eskuragarri: <https://goo.gl/wfLkJR>
4. Luzuriaga G, Martin E. Erreferentzia bibliografikoen oinarriko gida laburra [Internet]. [Donostia]: Joana Albret Mintegia; [Eguneratua: 2011-03-08; Kontsulta: 2019-05-07]. 20 or. Eskuragarri: <https://eibar.org/blogak/joana-albret/lanak/ERREFERENTZIA-BIBLIOGRAFIKOAK.doc/view>
5. Zubimendi JR. Ortotipografia. Gasteiz: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia; 2004. 70 or.
6. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals [Internet]. [s.l.]: International Committee of Medical Journal Editors; 1979 [Eguneratua: 2018-12-?; Kontsulta: 2019-05-07]. 19 or. Eskuragarri: <http://www.icmje.org/recommendations/>

IkerGazte, osasungoa euskalduntzeko bidelaguna

IkerGazte, the Basque speaking healthcare system's companion

Miren Josu Omaetxebarria Ibarra

IkerGazteren Batzorde Zientifikoko koordinatzailea, UEU kidea eta UPV/EHUren Biokimika eta Biologia Saileko irakasle-ikertzailea

mirenjosu.omaetxebarria@ehu.eus

Laburpena

IkerGazteren 3. edizioa egin dugu Baionan eta guztira jaso ditugun 104 artikuluetatik 23 osasun arlokoak izan dira. Osasungoa euskalduntzeko ahaleaginean dihardutenen artean ditugu osasun arloko ikertzaileak. Osagaizek ere hartu du parte IkerGazten: osasun arloan saria jaso dutenek euren lana bertan argitaratuko dute.

Abstract

IkerGazte's 3rd edition was recently held in Baiona and 23 articles out of the 104 that were accepted were related to health sciences. Researchers in this area are among those who contribute to the normalization of Basque in the healthcare system. Osagaiz too joined IkerGazte: those who were awarded in the health sciences will get their work published in the journal.

1. Azalpena

2019ko ekainean gauden honetan maiatzean izan berri den hitzordu garrantzitsua oraindik ere bueltaka dabilkigu buruan: IkerGazteren 3. edizioa izan dugu aurten (<http://www.ueu.eus/ikergazte/>), eta non, eta Baionan bildu gara!

Urteak dira ikertzaile euskaldunentzako bilgunea osatzeko ideia buruan zebilkigula UEUn eta 2015ean ideia hori gauzatu eta 1. IkerGazte kongresua izan genuen Durangon. Erronka handia izan zen lehen kongresu hari forma ematea eta buruan zebilzkigun asmo horiek guztiak gauzatzea. Orain, oso urruti irudikatzen dugu 2015eko IkerGazte hura eta ordutik pauso erraldoiak eman ditugula iruditzen zaigu. IkerGazte aipatzeak ez dakar honezkero "Zer?" "Iker zer?" "Gazteak?" tankerako galderarik. Ibilbide erlatiboki labur eta oparo honen uzta da IkerGazte ikergazteentzako erreferentzia izatea; bi urterik behin, abendu aldera, ikergazteek buruan daukate euren ikerlanak testuinguru dibulgetzaile batera doitu behar dutela, eta, beraz, euren lanak ahalegin handiz prestatzeari ekiten diote sasoi horretan.

2019 eta IkerGazteren 3. edizioa Baionan, eta 1. ediziotik emandako aurrerapausoak handiak izan diren arren, IkerGaztek hasieratik zituen helburu berberak izan ditugu itu aurtengoan ere. (i) Ikertzaile gazteak Euskal Herriko gizartearentzat ikusgarri izan daitezela nahi dugu: zer ikertzen

duzen, nola egiten duten lan, nortzuk diren ikerketa-lan horien atzean dauden gazteak, zer ikertzen den Euskal Herrian... hori guztia jakinarazi nahi diogu euskal gizarteari. (ii) Ikertzaile horien arteko sareak ehuntzen bidelagun izan nahi dugu: Euskal Herriaren txikitasun fisiko horrek baditu abantailak eta kongresu berean, aterki beraren pean, diziplina anitzetan ikerketan diharduten gazteei Baionan biltzeko aukera ematen die IkerGaztek. Hori baita IkerGazteren berezitasunetariko bat, arlo desberdinetan, gizarte-zientziak, giza zientziak, natura-zientziak, zientzia zehatzak, arkitektura, ingeniari-tza edota osasuna izan ikergai, gazte horien guztien arteko elkarrekintzak, lagun berriak egiteko baliagarria izateaz gain, proiektu, ideia berriak martxan jartzeko parada ere eman dezakeela. (iii) Eta nola ez, ikergazteek egindako ahaleginari, euren ikerketa espezializatu hori modu dibulgatzailean azaltzeko egiten duten ahalegin horri, merezi duen balioa eman nahi diogu; euskarazko ekoizpena handituko dutelako, ikerketa euskaraz azaldu daitekeela erakutsiko dutelako, gai jakinetan ikergazteek euskarazko terminologia berria lantzen, normalizatzen, erabilerara ekartzen egiten duten lana aintzakotzat hartu behar dugulako, horregatik guztiatik asko zor diegu ikergazteei. Zor hori kitatzeko, modu xumean bada ere, ikergazteen artikulua guztiak ISBNdun argitalpen batean jaso ditugu. Horretaz gain sariak ere banatu ditugu eta alorrez alorreko ahozko aurkezpenik onenak zein posterrik onenak saria izan dute. Saridunek, besteak beste, euren artikulua alorrekoa den aldizkari espezializaturen batean (Aldiri, Bat aldizkaria, Ekaia, Elhuyar, Osagaiz, Senez eta Uztaro) argitaratzeko aukera izango dute eta aldizkarirako urtebeteko harpidetza ere jasoko dute.

Aurten guztira 104 artikulua jaso ditugu eta kopuru horrek beste behin ere erakusten digu IkerGazte kongresua beharrezkoa dela. Ikerketa-esparru anitzetako 104 ekarpen. Horien artean 23 osasun-arlokoak izan dira. Osasungintza euskalduntzeko ahaleaginean dihardutenen artean kokatu behar ditugu ezinbestean osasun-arloko ikertzaileak ere eta ahalegin horretan mugarri da sortu berri den *Osagaiz* izeneko honako aldizkaria. UEU eta OEEren (Osasungoa Euskalduntzeko Erakundea) eskutik jaiotzen 2017an osasuneko profesionalei zuzendutako aldizkari hau. Bertan, osasun-zientziei buruzko artikulua zientifikoak argitaratzeaz gain, ikerketa-talde lanak ezagutzera emango dira. *Osagaiz* presente egon da IkerGazten: osasun-arloan saria jaso dutenek hemen bertan, *Osagaizen*, euren artikulua argitaratzeko aukera izango dute. Aukera polita eta ekarpen handia osasun-arloko profesionalek hemen, Euskal Herrian, osasun-arloan egiten den ikerketa ezagut dezaten, eta euskaraz!

Osasungoa euskalduntzeko IkerGazte bidelagun! IkerGazte 2021era arte bada!

Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa eta bi edo hiru printzipio aktibo dituzten inhalagailuen eragina

Relation between atmospheric pollution exposure while pregnant and thyroxin-level at birth, INMA-Gipuzkoa

Biriketako Gaixotasun Buxatzaile Kroniko (BGBK) moderatu edo larria dutenen artean tratamendu inhalatu hirukoitza bikoitza baino eraginkorragoa da, pixka bat bada ere; okertze-uneek behera egiten dute, ondorio kaltegarriak ugaritu gabe. Hilketasunean ez dute ezberdintasunik lortu.

Jatorrizko erreferentzia

Zheng Y, Zhu J, Liu Y, Lai W, Lin C, Qiu K, Wu J, Yao W. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Nov 6;363:k4388. doi: 10.1136/bmj.k4388.

Kritikoki aztertutako testuaren egileak

Mikel Moreno. Irurtzungo Osasun Zentroa. mmorenob@navarra.es
Ina Idarreta. Tolosako lurramendi Egoitza.

Data: 2018/12/06

Galdera hiru osagairekin

Gaixoak	Interbentzioa	Alderaketa	Emaitzaren aldagaiak
BGBK moderatu/oso larri egonkorra FEV1 < % 80	LABA+LAMA+Kortikoidea	Monoterapia LABA+LABA LABA+Kortikoidea LAMA+Kortikoidea	<u>NAGUSIA</u> Okertze moderatu/larriak <u>2. mailakoak</u> Heriotza, FEV1, ondorio kaltegarri larriak, pneumoniak, gertakizun kardiobaskularra (KBG), bizi-kalitatea

LAMA: Long-acting muscarin antagonist = Iraupen luzeko antikolinergikoa edo antimuskarinikoa

LABA: Long-acting β adrenergic agonist = Iraupen luzeko beta-2 agonista

BGBK: Biriketako Gaixotasun Buxatzaile Kronikoa

FEV1: Forced expiratory volume in 1 second = lehen segundoan botatuko arnas bolumen behartua

Ikerketa: Azterketa sistematikoa

Gaixoak: BGBK moderatu/larria

Kontrol-taldea: BANAKAKO edo BINAKAKO printzipio aktiboen konbinazioko tratamendu inhalatua (LABA+LABA; LAMA+KORTIKOIDEA; LABA+KORTIKOIDEA)

Talde esperimentalak: LAMA+LABA+KORTIKOIDE inhalatuak

Emaitzak: tratamendu hirukoitzaren alde. Ikusi taula:

INTERBENTZIOA vs KONTROLA	Aldagai nagusia AE (% 95 KT)		2. mailako aldagaiak AE (% 95 KT)	
	Okertze moderatuen edo larrien kopurua	≥1 okertze duten pertsonen kopurua	Hilkortasuna	Segurtasuna Larriak, KBG, pneumonia
LAMA+LABA+KORTIKOIDE inhalatuak vs LAMA	0,45 vs 0,57 0,71 (0,60-0,85) 5 ikerketa; KE I ² 65,4	% 19 vs % 26 0,74 (0,56-0,97) 5 ikerketa KE I ² 50,6 TBK 15 (9-128)	EE 4 ikerketa KE I ² 23,3	EE
LAMA+LABA+KORTIKOIDE inhalatuak vs LAMA+LABA	0,48 vs 0,9 0,78 (0,70-0,88) 3 ikerketa ; KE I ² 46,3	EE ikerketa bat KB I ² daturik gabe	EE 3 ikerketa KE I ² 0	EE
LAMA+LABA+KORTIKOIDE inhalatuak vs LABA+Kortikoidea	0,41 vs 0,53 0,77 (0,66-0,91) 3 ikerketa KE I ² 64	% 11,4 vs % 16,5 0,76 (0,62-0,93) 8 ikerketa KA I ² 48,1 TBK 25 (16-86)	EE 9 ikerketa KB I ² 0	EE
LAMA+LABA+KORTIKOIDE inhalatuak vs LAMA+Kortikoidea	Ez dago ikerketarik			
Tratamendu hirukoitz bateratua vs Tratamendu hirukoitz banandua	EE 2 ikerketa I ² 0	Ez dago daturik	EE 2 ikerketa I ² 0	EE

AE: arrisku erlatiboa; KT: konfiantza-tartea; TBK: tratatu beharreko kopurua; EE: ez-esanguratsua

KBG: bihotz-hodietako gertakizun; I²: Heterogeneotasuna

KA: Kalitate altua; KE: kalitate ertaina; KB: kalitate baxua

Iruzkinak

BGBK dutenen artean ohikoa da tratamendu hirukoitza erabiltzea egunerokotasunean, baina orain arte gidek ez zuten hori gomendatzen kasu guztietan.

Entsegu klinikoekin osatutako azterketa sistematikoa eta meta-analisia da hau, non BGBK moderatu/larria dutenen artean LAMA+LABA+KORTIKOIDE inhalatuak LAMA bakarrik edo BINAKAKO printzipio aktiboen konbinazioekin alderatu dituzten okertze moderatu/larriak gutxitzeko gaitasuna aztertzeko. Aldagai hau aztertzen duen lehen meta-analisia da.

Kalitate aldetik, azterketa sistematiko hau PRISMA irizpidepean egin da.

Bilaketa ikertzaile independenteek egin zuten PubMed, Embase eta Cochrane datu-baseetan. Azken eguneraketa 2018ko apirilaren 13a izan da. Horrez gain, topatutako idazlanetako erreferentzia bibliografikoak ere arakatu dituzte.

Bi ikertzaile askeen artean batu dituzte datuak. Hasierako 931tik, 21 ikerketarekin gelditu dira. Bakoitzaren kalitatea *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*-en arabera aztertu dute. Argitaratze-alborapena, heterogeneotasuna bere arrazoiekin eta sentikortasun-azterketa ere egin dute.

Emaitzak [GRADE sistemarekin](#) aztertu dituzte, pazienteen ikuspuntua izan ezik, ez baitute kontuan hartu.

Emaitzek diote tratamendu hirukoitza okertze moderatu/larriak gutxitzeko pixka bat eraginkorragoa dela, eta okertze bat baino gehiago duten gaixoen kopurua ere murriztu dezakeela, heterogeneotasuna kontuan izanik, frogen kalitate-maila jaitsi bada ere. Hilkortasuna ez da aldatzen tratamendu mota batekin edo bestearekin. Ikerketa gehienen iraupena 6 hilabetetik beherakoa da eta egileek hori azpimarratzen dute hilkortasunaren emaitza justifikatzeko.

FEV1 eta bizi-kalitatea, S. George eskalarekin neurtua, era esanguratsuan hobetzen badira ere, ez ditugu taulan sartu 2. mailako aldagaiekin gehiegi ez luzatzearren.

Pertsona osasuntsuak txeketeak ez du hilkortasuna gutxitzen

Pertsona heldu eta osasuntsuetan azterketa orokorrek edo txeketeak ez dute hilkortasun orokorra jaisten (RR 1,00; KI 0,97-1,03), ez dute minbiziagatiko hilkortasuna jaisten (RR 1,01; KI 0,92-1,12), ez dute bihotz-hodietako gaixotasunengatiko hilkortasuna jaisten (RR 1,05; KI 0,94-1,16), ez dituzte bihotzeko infartuak gutxitzen (RR 0,98; KI 0,94-1,03) eta ez dituzte iktusak gutxitzen (RR 1,05; KI 0,97-1,17).

Jatorrizko erreferentzia

Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 31;1:CD009009. doi: 10.1002/14651858.CD009009.pub3. Review.

Kritikoki aztertutako testuaren egilea

Asier Mitxelena Bengoetxea
Donostiako Ospitale Unibertsitarioa
asier.mitxelenabengoetxea@osakidetza.eus

Galdera

- Pertsonak (nori): Pertsona heldu eta osasuntsuak.
- Interbentzioa (zer): Azterketa/txekeo orokorra.
- Konparazioa: Azterketarik/txekeorik ez egitea.
- Helburua (zertarako): Hilkortasun orokorra. Bihotz-hodietako hilkortasuna. Minbiziagatiko hilkortasuna.

Bilaketa

Terminoak: Health checks AND mortality
Non: UpToDate, TripDataBase, Cochrane Library, Medline.

Ikerketaren ezaugarriak

Entsegu kliniko berrikuspen sistematikoa da. Bilaketa: adituekin kontaktatu, entsegu kliniko erregistroak, Cochrane Library, Medline, EmBase, erreferentzien jarraipena. Edozein hizkuntzatan egindako entseguak.

Artikulu kopurua: 15
Gaixo kopurua: 251.891

Balorazio kritikoa

Artikuluen hautaketa, kalitatearen ebaluazioa eta datuen bilketa bi ikertzailek egina. Kalitatea baloratzeko irizpide esplizituak. Ez dago argitaratze-alborapenaren arriskurik. Ez dago heterogeneotasunik. Emaizak konbinatu dira ausazko efektu bidezko modeloarekin. Ez da metarregresiorik egin. Azpitaldeen analisia egin da 7 azpitalderekin.

Probak

Hilkortasuna	Arriskua	Tartea	Pertsonak	Heriotzak	I ²
Orokorra	1,00	0,97-1,03	233.298	21.535	0%
Minbizia	1,01	0,92-1,12	132.290	3.663	33%
Bihotz-hodietakoa	1,05	0,94-1,16	170.227	6.237	65%
Infartua	0,98	0,94-1,03	164.881	10.325	11%
Iktusa	1,05	0,95-1,17	107.421	4.543	53%

I²: heterogeneotasuna

Iruzkinak

- Gaixo asko biltzen dituen ikerketa da eta ondorioek ebidentzia-maila altua dute.
- Azterketak edo txekeoak lehen mailako arretan eginak dira eta 65 urte baino gutxiago dituzten gaixoei eginak.
- Azterketa orokorra edo txekeoa honela definitzen da ikerketa honetan: osasuntsu sentitzen den pertsona bati gaixotasun edo arrisku-faktore bat baino gehiagoren bila egindako azterketa.
- Azterketaz gain, gomendio orokorrak (tabakoa edo alkoholari buruzko gomendioak, adibidez) ere ematen dituzten ikerlanak sartu dira ikerketa honetan.

Kortikoideek hilkortasuna jaisten dute sepsia duten gaixoetan

Septiko dauden gaixoei kortikoideak emateak hilkortasuna gutxitzen du hurrengo hilabetean zehar (RR 0,90; KT 0,82-0,98), hipergluzemia (RR 1,19; KT 1,08-1,30) eta hipernatremia (RR 1,57; KT 1,24-1,99) izatearen truke.

Jatorrizko erreferentzia:

Fang F, Zhang Y, Tang J, Lunsford LD, Li T, Tang R, He J, Xu P, Faramand A, Xu J, You C. Association of corticosteroid treatment with outcomes in adult patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2019 Feb 1;179(2):213-223. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.5849.

Kritikoki aztertutako testuaren egilea

Asier Mitxelena Bengoetxea
Donostiako Ospitale Unibertsitarioa
asier.mitxelenabengoetxea@osakidetza.eus

Galdera

Pertsonak (nori): Sepsia duen pertsona heldua.
Interbentzioa (zer): Kortikoideak.
Konparazioa: Plazeboa edo ezer ez.
Helburua (zertarako): Hilkortasuna.
Helburua (zertarako): Hilkortasuna.

Bilaketa

Sepsis AND corticosteroid
UpToDate, TripDataBase, Cochrane Library, Medline, EMBASE.

Ikerketaren ezaugarriak:

Entsegu kliniko berrikuspen sistematikoa da. Bilaketa: adituekin kontaktatu, entsegu kliniko erregistroak, Cochrane Library, Medline, EmBase, erreferentzien jarraipena.

Edozein hizkuntzatan egindako entseguak.

Artikulu kopurua: 37
Gaixo kopurua: 9.564

Balorazio kritikoa

Artikuluaren hautaketa, kalitatearen ebaluazioa eta datuen bilketa bi ikertzailek egin. Kalitatea baloratzeko irizpide esplizituak. Ez dago argitaratze-alborapenaren arriskurik. Ez dago heterogeneotasunik. Emaizak konbinatu dira ausazko efektu bidezko modeloarekin. Ez da metarregresiorik egin. Azpitaldeen analisia egin da 5 azpitalderekin.

Probak

EMAITZA	AE	KT	I ²
Hilkortasuna 28 egunetan	0,89	0,81-0,98	% 27
Hilkortasuna 90 egunetan	0,94	0,85-1,03	% 27
Hilkortasuna ospitalean	0,88	0,79-0,99	% 38
Hilkortasuna zainketa intentsiboetako unitatean (ZIU)	0,85	0,77-0,94	% 0
Egonaldia ZIUan	-1,16	(-2,12)-(-0,20)	% 30
Egonaldia ospitalean	-0,60	(-2,25)-(-1,04)	% 48
Eragin kaltegarri larriak	1,04	0,90-1,20	% 49
Hipergluzemia	1,19	1,08-1,30	% 41
Hipernatremia	1,57	1,24-1,99	% 0

AE: arrisku erlatiboa. KT: konfiantza-tartea. I²: heterogeneotasuna.

Iruzkinak

10.000 gaixo inguru biltzen ditu ikerketak.

11 ikerketak alborapen-arrisku txikia dute, 12k arrisku ertaina eta 14k arrisku altua.

Kortikoideek 28 egunetan zeharreko hilkortasuna jaisten badute ere, ez da emaitza bera ikusi 90 egunetan zehar.

2009an egindako meta-analisi batean ez zen hobekuntzarik ikusi kortikoideekin, baina 12 artikulu bakarrik biltzen zituen. 2015ean egindako beste bi meta-analisan emaitza kontraesankorrek jaso ziren. Ordutik 6 entsegu kliniko egin dira eta entsegu horiek jasotzen dute ikerketa honetan sartu diren gaixoen % 63. Horrek azaldu dezake emaitzak desberdinak izatea.

Santiago belarraren elkarrekintzak medikamentuekin

St. John's wort interactions with medicines

Ane Miren Barrutia Guenaga¹

¹Farmazialaria. Farmazia Bulegoan farmazialari atxikia

anemirenbarrutia@farmanorte.org

Laburpena

Hypericum perforatum edo Santiago belarra depresio arin eta moderatua tratatzeko egokietsita dagoen landarea da, medikamentu eta elikagai osagarri moduan komertzializatuta dagoena. Eraginkortasun handia erakutsi du, alta, elkarrekintza ugari aurkezten ditu sendagai batzuekin batera hartzean. Eskuragarritasun erraza duenez, kontuan hartu beharreko arriskua da. Hori dela-eta, artikulu honek kontuan eduki beharreko elkarrekintzen ebidentzia zientifikoa biltzen du. Herritarrek ezagutu behar duten jazoera posible bat da, landare-jatorriko produktuak beti seguruak edo seguruagoak diren pertzepzio okerra baitute anitzek. Kontrol eta heziketan medikuen, erizainen eta batez ere farmazialarien eginkizuna funtsezkoa da.

Gako-hitzak: *Hypericum perforatum*, Santiago belarra, depresioa, medikamentu-elkarrekintzak.

Abstract

Hypericum perforatum or *St. John's wort* is a plant that is indicated as a treatment for mild and moderate depression, which is commercialized as a medication and dietary supplement. Its high efficacy has been demonstrated, however, it presents a great deal of interactions with some medicines. Its accessibility is a potential risk that must be considered. For this reason, this article includes the scientific evidence of the interactions that must be taken into account. It is a possible adverse event that people should know, since the social perception that plant origin products are always safe or safer is incorrect. In control and education the role of doctors, nurses and especially chemists is essential.

Key words: *Hypericum perforatum*, *St. John's wort*, depression, drug interactions.

1. Sarrera

Hypericum perforatum belarra *Hypericaceae* familiako landarea da, 30-90 mm inguru neurtzen ditu, eta ertzetan orban marroiak dituzten lore-hosto horiak eta hosto oposatu txikiak ditu (1. irudia). Bere hostoaren olio esentzialaren guriak edo poltsak beste antzeko landareetatik bereizteko ezaugarri interesgarri bat dira. Zeharrargitara ikus daitezke, hostoa gure begien gainetik altxatuz eta eguzkipean jarriz.

1. **irudia.** *Hypericum perforatum*-en lorea (jatorria: pixabay).



Hypericum perforatum Euskal Herrian eta Europako beste hainbat tokitan aldizkako buruko nekearentzako, eta hantura, eguzki-erredura eta zaurientzako tratamendu sintomatiko moduan gurtua izan da. Hala ere, propietate interesgarriena depresioaren aurkakoa da. Halaber, Europako Medikamentu Agentziak onartuta dago, beraz, prestakin ugari prestatu eta merkaturatu dira medikamentu moduan (2).

Animalia-ereduetan eta ikasketa kliniko askotan (plazeboarekin edo antidepressibo sintetikoekin alderatutako 50 entsegu kliniko baino gehiago argitaratu dira, aleatorizatuta eta kontrolatuta), depresio arinak eta moderatuak tratatzeko erabilgarritasuna erakutsi du. Gainera, plazeboak baino eraginkortasun handiagoa eta ohiko antidepressibo sintetikoen antzeko eraginkortasuna erakutsi du (1).

Sendagaiekin elkarrekintza ugari ditu, batez ere farmakozinetikoak. Elkarrekintza-mekanismoari dagokionez, 1.000 mg droga baino gehiago edo 3 mg hiperforina baino gehiago duten hiperikoaren prestakinek P450 zitokromoaren (CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C19 batez ere) eta P-glikoproteinaren aktibitatea eragiten dute (3, 4). Haatik, 1.000 mg droga baino gutxiago edo gutxienez 1 mg hiperforina dutenek ere izan dezakete elkarrekintza eragiteko arriskua (5). Bestalde, serotoninaren birxurgapena inhibitzen duenez, elkarrekintza farmakodinamikoak ere gerta ditzake serotonina-mailen handipena eragiten duten farmakoekin (4). Hortaz, komeni da dosia doitzea, batez ere hiperforinaren edukiari dagokionez, Santiago belarraren produktuak entzima horien bidezko metabolismoa duten sendagaiekin batera hartzean, elkarrekintza-arriskua murrizteko.

Sendabelarren produktu ugari ez dute potentzia eta purutasunaren kalitate-kontrolik edota segurtasunaren inguruko daturik. Gainera, kontuan edukita Espainiako Estatuan ez dela errezetarik behar eskuratu ahal izateko eta herritar askoren segurtasun-pertzepzioa okerra dela, osasunarentzat arriskutsua izan daiteke medikazioren bat hartzen duten pazienteetan, eta arriskutsuagoa polimedikatuetan. Frantzia debekatuta dago Santiago belarra duten produktuen salmenta, Alemanian eta Irlandan medikuaren errezeta behar da eta Japoniak, Erresuma Batuak eta Kanadak etiketan arrisku honen oharra ipintzea derrigortu dute (6). Hori dela-eta, hiperikoaren eta medikamentuen elkarrekintzen ezagutza eta kontrola garrantzitsuak dira.

2. Helburua

Santiago belarraren eta medikamentuen arteko elkarrekintza motak eta horien ekintza-mekanismoak, ondorioak eta ebidentzia zientifikoa aztertzea.

3. Metodologia

Hiperikoaren ezaugarriak eta eraginkortasuna testuinguruan jartzeko eta hasiera batean gaintik elkarrekintzen aniztasuna eta izaera aztertzeko Europako Medikamentu Agentziaren (EMA) hiperikoaren monografia eta fitoterapia.net-en vademecuma aztertu dira. “Google Academics”, “PubMed” eta “Dialnet” bilatzaileetan hiperikoaren eta sendagai-talde nagusien adibideen arteko elkarrekintzen ebidentzia zientifikoaren azterketa sakona egin da. “Google Academics”-en “St John's-wort AND interaction” gako-hitz moduan erabiliz, 2000-2019 urteen arteko 15.200 emaitza aurkitu dira. “St John's-wort AND interaction and hyperforin” baldintza berdinetan idatziz 3.120 emaitza aurkitu dira. “PubMed”-en “St John's-wort AND interaction” erabiliz gako-hitz moduan, 2000-2019 urteen artean 178 “full test” agertu dira. “St John's wort AND interaction AND depression” baldintza berdinetan idatziz 34 emaitza daude. “Dialnet”-en “legislación y plantas medicinales” idatzita 18 emaitza agertu dira. Nahiz eta elkarrekintzen bilaketa egitean emaitza oro agertzen diren, garrantziaren arabera sailkatuz (entsegu-antolaketa, autoreak, aipamen kopurua eta aldizkari mota), adibide esanguratsuenak biltzen dituzten artikulak aukeratu dira lan honetan. Azterketa

farmakozinetiko eta farmakodinamikoei eman zaie garrantzia. Elkarrekintzaren ebidentzia entsegu klinikoetan aurkitu da, kasu batean izan ezik (kasu klinikoa).

4. Emaitzak

Santiago belarrak sendagai-talde desberdinekin elkarrekintzak ditu eta horiek aztertu dira. Talde horien farmakoen adibide esanguratsuenak ebaluatu dira, ikerketaren garrantziaren arabera. 10 elkarrekintza mota larrienak eta ohikoenak aztertzen dituzten ikerketa garrantzitsuak nabarmendu dira (1. taula).

1. taula. Santiago belarraren elkarrekintzak sendagaiekin. Elkarrekintza motaren, ekintza-mekanismoaren, ondorioaren eta ebidentziaren arabera sailkatuta.

Sendagaia	Elkarrekintza mota	Elkarrekintzaren ekintza-mekanismoa	Elkarrekintzaren ondorioa	Elkarrekintzaren ebidentzia
Amitriptilina (antidepressibo triziklikoa)	Farmakozinetikoa (1,2)	Amitriptilinen metabolismoa areagotzen da P450 zitokromoaren (CYP3A4, CYP2C9, CY92B6, CYP2C19) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1,2)	Amitriptilinen eraginkortasuna gutxitua. Efektu antidepressibo edota analgesikoa gutxitua. (1,2,7,8)	Entsegu klinikoa (7,8)
Aho bidezko antisorgailuak	Farmakozinetikoa (1,2)	Antisorgailuen metabolismoa handitzen da P450 zitokromoaren (CYP3A4) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (9,10)	Antisorgailuaren eraginkortasuna gutxitua. Hilekoaren odol-jarioa handitzea eta kontrazepzioaren segurtasuna gutxitzea. (1,2,9,10)	Entsegu klinikoa (9,10)
Benzodiazepinak	Farmakozinetikoa (1,2)	Benzodiazepinen metabolismoa areagotzen da P450 zitokromoaren (CYP3A4, CYP2C9, CY92B6, CYP2C19) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1, 2, 11, 12)	Benzodiazepinen eraginkortasuna murriztua. Efektu ansiolitikoa gutxitua. (1, 2, 11, 12)	Entsegu klinikoa (11, 12)
Ziklosporina (Immunogutxitzailea)	Farmakozinetikoa (1,2)	Ziklosporinaren metabolismoa areagotzen da P450	Ziklosporinaren eraginkortasuna	Entsegu klinikoa (13,14)

)		zitokromoaren (CYP3A4, CYP2C9, CY92B6, CYP2C19) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1, 2, 13, 14)	murriztua. Efektu immunogutxizalea murriztua. (1,2,13,14)	
Digoxina (heterosido kardiotonikoa)	Farmakozinetikoa (1,2)	Digoxinaren metabolismoa areagotzen da P450 zitokromoaren (CYP3A4) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1, 2, 15)	Digoxinaren eraginkortasuna gutxitua. Efektu digitalikoa gutxitua. (1, 2, 15)	Entsegu klinikoa (15) Jarraipena hurrengo orrialdean
Sendagaia	Elkarrekintza mota	Elkarrekintzaren ekitza-mekanismoa	Elkarrekintzaren ondorioa	Elkarrekintzaren ebidentzia
Finasterida	Farmakozinetikoa (1, 2)	Finasteridaren metabolismoa azkartzen da P450 zitokromoaren (CYP3A4, CYP2C9, CY92B6, CYP2C19) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1, 2, 16)	Finasteridaren eraginkortasuna gutxitua. Efektu antiespasmodikoa gutxitua. (1, 2, 16)	Entsegu klinikoa (16)
Indinabir (proteasa birikoaren inhibitzailea)	Farmakozinetikoa (1, 2)	Indinabirren metabolismoa bizkortzen da P450 zitokromoaren (CYP3A4, CYP2C9, CY92B6, CYP2C19) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1, 2)	Indinabirren eraginkortasuna gutxitua. Tratamendu antirretobiralaren eraginkortasuna gutxitua. (1, 2, 17)	Entsegu klinikoa (17)

1. taularen jarraipena.

Paroxetina (serotoninaren birxurgapenaren inhibitzailea den antidepressiboa)	Farmakodinamikoa (19)	Nerbio-bulkada serotoninergikoa sendotzen da monoaminoxidasaren inhibizioagatik eta serotoninaren birxurgapenaren inhibizioagatik. (19)	Sindrome serotoninergikoa (1, 2, 18). Buruko alterazioak, hiperaktibitate autonomoa eta asaldura neuromuskularrak agertzen dira.	Kasu klinikoa (18)
Sinbostatina (hipolipemiatzailea)	Farmakozinetikoa (1, 2)	Sinbostatinen gibelego kontzentrazioak gutxitu daitezke CYP3A4-ren indukzioagatik. (20)	Sinbostatinen eraginkortasuna gutxitua. Tratamendu hipolipemiatzailearen eraginkortasuna gutxitua. (1, 2, 20)	Entsegu klinikoa (20)
Warfarina (odolbilduen aurkakoa)	Farmakozinetikoa (1, 2)	Warfarinaren metabolismoa areagotzen da P450 zitokromoaren (CYP2C9) eta p-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1, 2, 19, 21)	Warfarinaren eraginkortasuna gutxitua. Iktus-arriskua. (1, 2, 21)	Entsegu klinikoa (21)

CYP; P450 zitokromoa

Alabaina, adibide hauen elkarrekintza mota, ekintza-mekanismoa eta ondorioa bakoitzari dagokion sendagai-taldearen beste farmakoek ere jasan ditzakete. Horien artean eta guztira, hurrengoak daude onartuta sendagaigileen elkargo ofizialen kontseilu nagusiaren datu-basearen arabera (22): tramadola, fentaniloa, propofola, midazolama, sebofluranoa, exemestanoa, ibabradina, amiodarona, eritromizina, klaritromizina, telitromizina, karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, primidona, sodio balproatoa, itrakonazola, borikonazola, lumefantrina, errasagilina, aripirazola, aho bidezko antisorgailuak, anprenabirra, atazanabirra, darunabirra, fosanprenabirra, indinabirra, lopinabirra, nelfinabirra, ritonabirra, sakinabirra, tipranabirra, efabirena, nebirapina, delabirdina, aprepitanta, amlodipinoa, nifedipinoa, berapamiloa, felodipinoa, irinotekana, dasatiniba, erlotiniba, imatiniba, sorafeniba, sunitiniba, etoposidoa, mitotanoa, eplerenona, metilfenidatoa, teofilina, ziklosporina, takrolimusa, digoxina, gliklazida, sinbostatina, atorbastatina, tiroxina, lansoprazola, omeprazola eta litioaren plasma-mailak jaisten ditu. Buspirona, zitaloprama, fluoxetina, fluboxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, benlafaxina, moklobemida, amitriptilina, klomipramina, almotriptana, eleptriptana, frobatriptana, naratriptana, errizatriptana, sumatriptana, eta zolmitriptanaren efektu serotoninergikoak areagotzen ditu. Warfarina eta azenokumarolen eraginkortasuna gutxitzen du.

5. Eztabaida

Emaitzetan azaldutako adibideak esanguratsuak dira, batez ere medikamentu-familia desberdinen adibideak biltzen dituzten entsegu kliniko eta azterketak aztertzen baitira garrantziaren arabera, hau da, entsegu-antolaketa, autore, aipamen kopuru eta aldizkari motaren arabera. Ebidentzia zientifioen maila altua dute ikerketen diseinuek. Alabaina, alborapenak ekiditeko diseinua beti ez da egokiena

Ane Miren Barrutia Guenaga

izan, esaterako partaideen esleipena ausazkoa izatea, kontrolak sartzea eta itsutzea ez da beti egin. Horrez gain, ikerketek metodologia eta hiperikoaren produktu oso desberdinak erabiltzen dituzte askotan, beraz, emaitzen estandarizazioa zaila da.

Horretaz gain, beste medikamentu orok ere, emaitzetako taulan azaldu ez direnak, eragin arriskutsua izan dezakete Santiago belarrarekin, eta horien ebidentzia-maila ez da jaso lan honetan. Interesgarriak izan daitezkeen faktore batzuk ere ez dira aztertu, esaterako, p450 zitokromoaren isomeroen aktibitate eta kontzentrazio-desberdintasunaren eragina populazio batzuetan, elkarrekintza desberdinak bultzatu ditzakeena. Jazoera antzekoa eman daiteke zenbait patologia edo elikagai batzuen ingestioaren ondorioz.

6. Ondorioak

Orokorrean, elkarrekintza nagusia p450 zitokromoaren isomeroen indukzio entzimatikoa da, medikamentu gehienetan eraginkortasuna gutxitzen duena. Hala ere, medikamentuaren izaera eta metabolismoaren arabera emaitzak desberdinak izan daitezke. Emaitza esanguratsuen, serotoninaren birxurgapena inhibitzen duten sendagaiekin konbinatzean sindrome serotonergikoa eragin ahal izatea da, esaterako, paroxetinarekin batera.

Hori dela-eta, zuzenena medikuaren, erizainen eta batez ere farmazialariaren aholkua eskatzea da, hiperikoa farmazian errezeta-beharrik gabe eskura dagoelako eta horrek medikamentuekin eduki ditzakeen elkarrekintzak ezagutzen dituelako farmazialariak ere.

7. Erreferentzia bibliografikoak

1. Cita Publicaciones y Documentación: Fitoterapia.net [Internet]. Valencia: Cita Publicaciones y Documentación; c1992-2016. Hipérico; [Kontsulta: 2019-02-12]. Eskuragarri: https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/index.html?planta=85&tipo_nombre=1
2. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on Hypericum perforatum L., herba (traditional use) [internet]. London: EMA, 2018 [Kontsulta: 2019-02-13]. Eskuragarri: https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-traditional-use-revision-1_en.pdf
3. Chrubasik-Hausmann S, Vlachojannis J, McLachlan AJ. Understanding drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum L.): impact of hyperforin content. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018.
4. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum): an update on clinical observations. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*. 2009; 11(4):710–727.
5. Madabushi R, Frank B, Drewelow B, Derendorf H, Butterweck V. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 62:225–233.
6. Vidal Casero MC. El desarrollo de la legislación sobre plantas medicinales en la comunidad europea y su incorporación en el ordenamiento jurídico español. Su problemática [Internet]. *DS*. 2003; 11(1): 85-108.

6. Mills E, Montori VM, Wu P, Gallicano K, Clarke M, Guyatt G. Interaction of St John's wort with conventional drugs: systematic review of clinical trials [Internet]. *BMJ*. 2004; 329(7456): 27–30.
7. Johne A, Schmider J, Brockmöller J, Stadelmann AM, Störmer E, Bauer S, Scholler G, Langheinrich M, Roots I. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*) [Internet]. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 2(1):46-54.
8. Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP, Barry M, Kavanagh P, Back D, Mulcahy F, Feely J. St Johns wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(1): 75-82.
9. Pfrunder A, Schlessler M, Gerber S, Haschke M, Bitzer J, Drewe J. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56: 683-690.
10. Wenk M, Todesco I, Krähenbühl S. Effect of St John's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57: 495-499.
11. Wang Z, Gorski C, Hammanm, Huang S-M, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70: 317-326
12. Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T, Schlitt H, Klempnauer J. Drug interaction of St. John's wort with ciclosporin. *Lancet*. 2000; 355 (9218): 1912.
13. Bauer S, Störmer E, Johne A, Krüger H, Budde K, Neumayer HH, Roots I, Mai I. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55: 203-211.
14. Johne A, Brockmöller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 66(4):338-345.
15. Lundahl A, Hedeland M, Bondesson U, Knutson L, Lennernäs H. The effect of St. John's wort on the pharmacokinetics, metabolism and biliary excretion of finasteride and its metabolites in healthy men. *Eur J Pharm Sci*. 2009; 36(4-5):433-443.
16. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*. 2000; 355: 547-548.
17. Davis M. Herbal remedies: adverse effects and drug interactions [Internet]. Lenexa, Kansas: International Essential Tremor Foundation, c2012 [Kontsulta 2019-02-14]. 4 or. Eskuragarri: <https://pdfs.semanticscholar.org/93b8/e1e0d7fb66d2aa05db75f0cc778eac753673.pdf>
18. Real Farmacopea Española [Internet]. Madrid : BOE Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios , 2015.
19. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, Arakawa M, Sakamoto K, Masada M, Miyamori I, Fujimura A. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70(6):518-524.

Ane Miren Barrutia Guenaga

20. Yue QY, Bergquist C, Gerdén B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet*. 2000; 355: 576-577.
21. Hierba de San Juan, interacciones. Bot-plus, portal-farma [Internet].



Medikamentuen informazioa: INFAC, botika berrien eta i-botika fitxen azken hilabeteak (2018ko abendutik 2019ko apirilera)

INFAC erredakzio-batzordea, Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordea eta i-botika batzordea

Laburpena

INFAC buletina hilean behin argitaratzen da, eta haren helburua osasun-arloko profesionalen farmakoterapiaren alorreko ezagutza eguneratzea da.

«Aztertuko den Medikamentu Berria» izeneko fitxaren helburua merkaturatzen diren medikamentu berriei buruz informazio objektiboa, ebaluatua, independentea eta zehatza eskaintzea da.

i-botika: Osasun Sailak eta Osakidetzak herritarrei zuzenduta botikei buruzko informazio objektiboa, fidagarria, independentea eta konparatiboa ematen dute beren web orrialdean.

INFAC buletinak, botika berrien ebaluazioak eta i-botika egiten dituzten batzordeetako partaideak Osasun Saileko, Osakidetzako eta Euskal Herriko Unibertsitateko osasun-arloko diziplina anitzeko profesionalak dira.

Hauek dira azken hilabeteetan argitaraturiko aleak:

1. INFAC buletina

1.1. Larruazaleko infekzio bakterianoen maneia ambulatorio-eremuan

Larruazaleko infekzioek kontsulta ugari eragiten dituzte Lehen Mailako Arretan. Prebalentzia handiena duten bakterioak *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) eta *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) dira.

Larruazaleko infekzioen tratamendua orokorrean enpirikoa da. Infekzio horiek farmakologikoak ez diren neurriekin eta antiseptiko topikoekin trata daitezke, eta batzuetan antibioterapia topikoa erabili behar da (mupirozina edo azido fusidikoa). Tratamendu sistemikoa forma hedatuetan, larrietan edo pazienteak beste arrisku-faktore batzuk dituen baina ez da erabiltzen.

Hauek dira larruazaleko eta ehun bigunetako bakterioen bidezko infekzio ohikoenak lehen mailako arretan agertzen direnak: anpulturik gabeko inpetigo arina, erisipela, zelulitis ez-konplikatua, folikulitisa, eritrasma, paronikia, hidrosadenitisa, keratolisi punktata eta uzki inguruko bakterio-dermatitisa.

Komunitatean hartutako metizilinarekiko erresistentea den *S. aureus* bakterioa agertzea osasun publikoko arazoa da. Horren deskolonizazioa egiteko sudurreko kolonizazioa bakarrik duten pazienteetan mupirozina erabiltzea gomendatzen da. Andui erresistenteak egonez gero, azido fusidiko topikoa edo bazitrazina topikoa gehi aho bidezko kotrimoxazola ematea gomendatzen da.

Haginkadek eragindako zauri gehien gain-infekzioek lehenengo 12 orduetan sortzen dituzte zeinu klinikoak. Profilaxi antibiotikoa kasu batzuetan erabili ohi da, katuen haginkadetan besteak beste.

1.2. Farmakoak min neuropatikorako: eguneratzea

Minaren Ikerketarako Nazioarteko Erakundeak min neuropatikoa (MN) honela definitzen du: «Sistema somatosensorialaren kalte edo gaixotasun batek erdiko edo periferiako nerbio-sisteman sortutako mina». Minaren izaera eta min horren fisiopatologia ezagutzea garrantzitsua da tratamendurako estrategia egoki bat ezartzeko; izan ere, frogatu izan da sarritan MNaren aurkako sendagaiak erabiltzen direla horretarako gomendatuta ez dauden egoeretan ere.

MNaren tratamendu farmakologikoarekin pazienteen erdiak baino gutxiagok lortzen du onura esanguratsua. Horregatik, garrantzitsua da pazientearekin helburu errealistak adostea, eta berak jakitea tratamenduak seguru aski bere mina «jasangarri» egiteraino bakarrik murriztu ahal izango duela. Tratamenduaren kudeaketak banakakoa izan behar du eta kontuan hartu behar du pazientearen egoera.

Lehen mailako tratamendurako farmakoak antidepresibo triziklikoak, serotonina eta noradrenalina berrartzearen inhibitzaileak, bereziki duloxetina edo gabapentinoideak dira. Azaleko tratamenduak (lidokaina- eta kapsaizina-partxeak) bigarren aukerako farmako gisa proposatzen dira MN periferiko lokalizatua tratatzeko ahotiko tratamenduak onartzen ez direnean edo erabili nahi ez direnean. Opiode nagusiak (morfina eta oxikodona) hirugarren aukerako farmakotzat jotzen dira beste farmako batzuei erantzuten ez dieten pazienteen kasuetan.

1.3. Migrainaren tratamendua

Migrainak aldian behin errepikatzen diren buruko min ezgaitzaileak dira. Emakumezkoen % 17k jasaten dituzte eta gizonezkoen % 6k eta ohikoa da migraina familia-historian agertzea. Maiz, migraina azpidiagnostikatu edo ez da modu zuzenean diagnostikatzen, eta, horren ondorioz, ezin da egoki tratatu. Paziente gehienei anamnesi egoki baten bidez eta miaketa zehatz batez egin dakieke diagnosia.

Gaur egun ez dago migraina sendatzen duen tratamendurik. Migrainaren prebentziorako har daitezkeen neurri ez- farmakologiko batzuk ariketa aerobikoa, biofeedbacka, terapia kognitibo-konduktualak, akupuntura eta azalean zeharreko nerbio-estimulazio elektrikoa dira.

Prebentzio-tratamendua ebidentzia-maila handiagoa duten farmakoetatik hastea gomendatzen da: propranolola, metoprolola, topiramatoa edo amitriptilina. Dosi txikia emanez hasten da, eta gutxika handitzen da. Prebentzio-tratamendua modu jarraituan hartzen da, eta, askotan, tratamendu akutuarekin konbinatu behar da.

Tratamendu akutuan, azido azetilsalzililikoak, antiinflamatorio ez-esteroideoak eta triptanak lehen aukerako tratamenduak dira. Eraginkorragoak dira pazienteak migraina-zefalea identifikatu bezain laster ekiten bazaio. Tratamendua hastean, farmako gehiegi hartzeagatik azaltzen den zefalea izateko arriskua jakinarazi behar zaio pazienteari.

Hileko migrainaren profilaxian triptan batzuk erabili daitezke. Haurdunaldian zehar, paracetamola lehen aukera da, paziente horien segurtasun-profila dela eta. Haur eta nerabeen migrainaren tratamenduari buruzko kalitatezko ikerketa gutxi daude. Horren ondorioz, gomendio gehienak helduen esperientzian oinarritzen dira, bai eta adituen iritzian ere.



1.4. Maskuri hiperaktiboaren maneia

Maskuri hiperaktiboa sindrome kliniko bat da; gernu-larritasuna izatean datza, larritasun soila zein urgentziarako gernu-ihesarekin. Maskuri hiperaktiboaren definizioa konplexua da, eta ez da oso zehatza; sintoma-espektro zabala hartzen du, eta bere azpiko kausak, askotan, ez dira oso ezagunak. Patologia honen prebalentzia nazioarteko mailan % 11,8 eta % 22 artekoa da. Instituzionalizatuta dauden 65 urtez gorako pertsonen dagokionez, prebalentzia % 40koa da emakumezkoengan, eta % 35koa, gizonezkoengan.

Diagnosia egiteko, lehen mailako arretako kontsultetan, historia klinikoaren eta gernu-egitearen egunkariaren konbinazioa da lehen aukera.

Tratamenduaren helburua da pazienteen bizi-kalitatea hobetzea, inkontinentziaren larritasuna edo ihesen kopurua murriztuz eta, ahal dela, kontinentzia berreskuratuz. Horretarako neurri ez-farmakologikoak (neurri higieniko-dietetikoak, bizimoduaren aldaketa eta jokabidea aldatzeko teknikak) eta farmakologikoak (neurri ez-farmakologikoak nahikoa ez direnean) konbina daitezke.

Erabiltzen diren farmakoak, antimuskarinikoak eta mirabegrona dira. Haien eraginkortasuna txikia da, eta garrantzi kliniko eskasa dute. Karga antikolinergikoa eta farmako antikolinergikoak denbora luzez erabiltzea narriadura kognitiboa eta dementzia areagotzeko arriskuarekin lotuta daude.

1.5. Medikamentuen segurtasuna: 2017-2018an sortutako seinaleak eta alertak

Farmako berrien eta zenbait hamarkadaz asko erabili diren eta onura-arriskuaren profila nahiko ezaguna duten farmakoen alertak aipatzen dira.

Metamizola eta agranulozitosisa izateko arriskua: Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak (AEMPS) emandako gomendioen artean nabarmentzen dira:

- Tratamendu laburretarako soilik erabili metamizola (7 egun, gehienez ere), eraginkorra den gutxieneko dosian. Tratamendu luzea behar izanez gero, aldizkako kontrol hematologikoak egin behar dira, leukozitoen formula barne hartuta.
- Arreta berezia jarri behar zaie adineko pazienteei.
- Ez da metamizola erabili behar kontrolik egin ezin zaien pazienteetan (adibidez, biztanleria mugikorra, hots, turistak).

Hidroklorotiazida eta larruazaleko minbizia: 2018an, AEMPSek informazio-oharra eta profesionalentzako komunikazio bat argitaratu zituen, zeinetan ohartarazi zuen hidroklorotiazida (HKTZ) luzaro erabiltzeak lotura izan dezakeela larruazaleko minbizi ez-melanozitikoaren (kartzinoma basozelular eta espinozelularra) agerpenarekin, Danimarkako bi ikerketa epidemiologikoren arabera.

AEMPSek hau gomendatzen die profesionalei: HKTZaren erabilera berriz ebaluatzea larruazaleko minbizi ez-melanozitikoaren duten pazienteetan, dauden larruazaleko lesioak eta berrien agerpena zaintzea eta, hala badagokio, balorazio espezializatua eskatzea. Gainera, eguzkiaren edo izpi ultramoreen eraginpean gehiegi egoteak arriskua dakarrela jakinarazi behar zaie pazienteei, baita horietatik babesteko neurriak gomendatu.

Kinolonekin eta fluorokinolonekin erabiltzeko murrizketa berria: kinolonekin eta fluorokinolonekin lotuta ager daitezkeen kontrako efektu larri ezgaitzaile eta potentzialki atzeraezinak maila muskuloesketikoan eta nerbio-sisteman ebaluatu ostean eta ordezko aukera terapeutikoak daudenez, Farmakozaintzako Arriskuak Ebaluatzeko Europako Batzordeak (PRAC) gomendatzen du beste antibiotiko batzuk eraginkorrak ez direnean soilik erabiltzeko, edo jasaten ez direnean infekzio

INFAC

arin eta ertainetarako. Bestalde, fluorokinolona sistemikoa eta inhalatuta hartzearekin lotuta aneurismaren eta aorta disezioaren arriskua kontuan hartzekoa da.

Fabrikazio-prozesuak eta ezpurutasunak, sartanak eta nitrosartanak: 2018ko uztailetik, AEMPSek zenbaitetan agindu du balsartana eta irbesartana duten medikamentu lote batzuk erretiratzeko, N-nitrosodimetilamina (NDMA) eta N-nitrosodietilamina (NDEA) hauteman direla-eta, hots, ezpurutasun batzuk, zeinak, gainerako N-nitrosaminak bezala, gizakientzat kartzinogenoak diren seguruenik, IARC agentziaren (International Agency for Research on Cancer) sailkapenaren arabera. Badirudi ezpurutasun horien jatorria zenbait ekoizlek 2012tik fabrikazio-prozesuan sartutako aldaketak direla (EMAk baimendu eta onartutako aldaketak). EMak egindako tetrazol eraztuna duten sartanen (kandesartana, irbesartana, losartana, olmesartana eta balsartana, AHA-II ere deituak) ebaluazioak agintzen du laborategi fabrikatzaileek fabrikazio-prozesuak berrikusi eta saiakuntzak egin behar dituztela, substantzia horien kopuru txikiak ere hautemateko.

Prebentzioko farmakoak eta zalantzarako onura/arrisku balantzea: AEMPSen 2017ko maiatzeko txostenean, denosumaba (osteoporosian eta hezurretako neoplasietan baimendutako antigorputz monoklonala) erabiltzearekin lotutako **kanpoko entzunbideko osteonekrosi** kasuak jakinarazi ziren. *Butletí Groc* buletinak oharpen batzuk (2016, 2017 eta 2018) jasotzen ditu, Suitzako medikamentu-agentziak emanak, denosumaba (Prolia[®], ▼Xgeva[®]) medikamentuaren **tratamendua utzi ondoren bizkarrezurreko haustura anizkoitzak** izateko arriskuari buruzkoak.

Bestalde, neoplasia gaizto aurreratua duten pazienteetan ▼Xgeva[®] medikamentuarekin (prozesu onkologikoetan aholkatzen da, 120 mg-ko dosia lau asterik behin) egindako saiakuntza klinikoetan ikusi da **lehen mailako neoplasia berrien** intzidentzia metatua % 1,1 dela urtean ▼Xgeva[®] medikamentuarekin (denosumaba) tratatutako pazienteetan, eta azido zoledronikoarekin tratatutakoetan, berriz, % 0,6 urtean.

Berehalako askapeneko fentaniloaren hiperalgesia-, abusu- eta mendekotasun-arriskua: Fentaniloa analgesiko opioidea da, zeina berehalako askapeneko aurkezpenetan helduei aholkatzen zaien, bat-bateko min onkologikoa tratatzeko, beste opioide bat kronikoki hartzen ari direnean.

Berehalako askapeneko fentaniloaren kontsumoa bikoiztu egin da estatuan, 2010 eta 2016 artean. Farmakozaintzako Espainiako Sistemari jakinarazitako abusu- eta/edo mendekotasun-kasuen ia % 60an, pazienteek farmakoaren fitxa teknikoan jasota ez dauden indikazioetarako hartu zuten berehalako askapeneko fentaniloa, eta batzuetan denbora luzez. Abusu- eta/edo mendekotasun-arriskua gutxitze aldera, AEMPSek hau gomendatu zuen, 5/2018 informazio-oharrean:

- Berehalako askapeneko fentaniloa baimentzeko baldintzak errespetatzea.
- Tratamendua jartzeko premia eta ordeko aukera terapeutikoen erabilera baloratzea, onkologikoa ez den mina tratatzeko berehalako askapeneko fentaniloaz tratatzen diren pazienteen kasuan.

Bukatzeko, AEMPSek jakinarazi du hiperalgesia-arriskua sartuko duela berehalako askapeneko fentanilo guztien fitxa teknikoan eta erabilera-orrian, zenbait kasu jakinarazi direlako.

Gabapentina, opioideekin batera erabiltzen ez denean: PRAC batzordeak gomendatuta, gabapentinaren fitxa teknikoa aldatu egin da, arnas depresio larriarekin lotzen dela gehitzeko. Arnas funtzio konprometitua, arnasketako gaixotasuna edo gaixotasun neurologikoa, giltzurrun-gutxiegitasuna duten pazienteek, NSZaren depresoreen erabilera konkomitante egiten dutenek eta adin aurreratuko pertsonak erreakzio kaltegarri larri hau izateko arrisku handiagoa izan dezakete. Beharrezkoa izan daiteke paziente horiei dosia egokitzea.

Finasterida: Britainia Handiko medikamentuen agentziak jakinarazi du depresioko kasuak eta ideia suizidak agertu direla alopezia androgenikorako 1 mg-ko finasterida hartzen zuten gizonezkoetan. Depresioa ere lotu da 5 mg-ko finasteridaren kontsumoarekin.

Febuxostat: FDAk ohartarazi du hilkortasun-arrisku handiagoa duela febuxostatik, alopurinolaren aldean. Hori ondorioztatu da FDAk laborategi fabrikatzaileari eskatutako baimendu ondorengo segurtasuneko saiakuntza klinikoaren emaitzak aztertuta.

Antidiabetiko SGLT2aren inhibitzaileak eta Fournier-en gangrena eta pankreatitis-arriskua: Zetoazidosiagatik eta SGLT2aren inhibitzaileei (gliflozinak) lotutako anputazioengatik emandako alertez gain (Infac 2017;25[4]), EMAk gliflozinen fitxa tekniko eta erabilera-orrietan ohartarazpen bat txertatzeko agindu du, perineoko faszitis nekrosatzaileari buruz (Fournier-en gangrena ere deitzen da). Gutxitan agertzen den infekzioa den arren, hilkortasun handikoa da; beraz, agertzen bada, gliflozina kendu eta beste antidiabetiko bat jarri behar da.

Bestalde, 2018ko uztailean, Kanadako Osasun Zerbitzuak SGLT2aren inhibitzaileak (kanagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) hartzen dituzten pazienteek pankreatitisa izateko duten arriskua berrikusi zuen.

Antidiabetiko inkretinikoak eta behazunbideetako minbizia izateko arriskua: Ingalaterrako behaketa-ikerketan batean, batez beste 4,6 urteko jarraipena eginda, dipeptidilpeptidasa 4aren inhibitzaileak (iDPP-4) (alogliptina, bildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina) kolangiokartzinoma izateko arriskua bikoiztearekin lotu ziren (26 kasu urtean, 100.000 pertsonako). Ikusi zuten, arriskuak antzeko gorakada izan zuen GLP-1en analogoen kasuan (dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida). Beraz, iDPP-4ak eta, agian, GLP-1 hartzailearen agonistak 2. motako diabetesa duten helduetan kolangiokartzinoma izateko arriskua handitzearekin lotuta egon daitezke.

Bestalde, gliptinekin lotutako penfigoide builosoaren kasuak argitaratu eta merkaturatze ondorengo zaintzako ikerketak egin ondoren, kontrako efektu hori gliptinen fitxa teknikoetan sartu da, eta penfigoide builosoaren egin daitezkeela susmatzen denean tratamendua etetea gomendatu da.

Antibiotikoak: guztion altxorra, guztion ardura

Antibiotics: a treasure of all, a responsibility of all of us

Miren Ercilla Liceaga, Maitane Umerez Igartua, Aitziber Lizardi Mutuberria, June Alberdi Landa, Larraitz Leunda Eizmendi

Donostia Unibertsitate Ospitaleko farmazialariak.

miren.ercillalliceaga@osakidetza.eus

Laburpena

Antibiotikoen aurkikuntza medikuntzan egon den aurkikuntza garrantzitsuenetarikoa izan bada ere, tamalez mikroorganismoek farmako hauei aurre egiteko bidea aurkitu dute, eta erresistente bihurtzen ari dira. Mundu mailan arazo honen inguruan dagoen kontzientzia maila nabarmen areagotzen ari da eta herrialde desberdinetan, modu koordinatuan, ekintza eta plan ugari martxan jartzen ari dira arazo honi aurre egiteko. Osasun-langileok gure egunerokoan egoera honen aurrean gure esku dagoen guztia egin beharra daukagu, gure ondorengoek osasunari dagokionez etorkizun hobe izan dezaten.

Gako-hitzak: Antibiotikoak, erresistentzia, osasun-langileak.

Abstract

Although the discovery of antimicrobials has been one of the most important in medicine, the microorganisms have unfortunately found the way to deal with these drugs and become resistant. The level of consciousness about this problem is growing worldwide, and many plans and actions are being developed to deal with it in different countries in a coordinated way. As healthcare workers, in this situation, we need to do our utmost to ensure a future in relation to health to the coming generations.

Key words: antimicrobials, resistance, health workers.

1. Antibiotikoekiko erresistentziaren arazoa

Jakina da penizilinaren aurkikuntza, eta orokorrean antibiotikoena, medikuntzaren munduan egin den aurkikuntza garrantzitsuenetarikoa izan dela.

Zalantzarik gabe, hogeigarren mendean heriotza-tasa nabarmen murriztearen arrazoi nagusia izan da. Aurkikuntza horrek, alde batetik, gaixotasun infekziosoek zuzenki eragindako heriotzak gutxitu ditu, baina bestalde, antibiotikoei esker, posible izan dira medikuntzan gertatu diren beste aurrerakuntza nabarmen batzuk, esate baterako transplanteak, ebakuntza konplexuak edota minbiziaren aurkako tratamendu intentsiboagoak. Antibiotikorik gabe prozesu horietan guztietan infekzio larri baten ondorioz hiltzeko arriskua handiegia izango litzateke eta ezingo genuke arrisku hori hartu.

Gertakari hauek guztiak “antibiotikoen miraria”ren lelopean izendatu izan dira eta gure arbasoek eta egungo aitona-amonek ondo ezagutu dituzten fenomeno miragarri honen ondorioek ondorengo belaunaldietan gure guztion “oroimen historikoan” jarraitzen dute oraindik ere.

Miren Ercilla Liceaga, Maitane Umerez Igartua, Aitziber Lizardi Mutuberria, June Alberdi Landa, Larraitz Leunda Eizmendi

Antibiotiko berrien merkaturatzeari dagokionez, urte oparo batzuk bizi izan ditugu, batez ere hogeigarren mendearen bukaeran, non antibiotiko ugari ikertu eta komertzializatu ziren.

Inork ez du zalantzan jartzen, antibiotikoak desagertuko balira, heriotza-tasak gorantz egingo lukeela nabarmen. Orain dela urte gutxi, ezin genezakeen horrelakorik imajinatu ere egin, baina tamalez, amesgaizto hau gertatzen ari da: **antibiotikoak bukatzen ari dira.**

Zergatik gertatzen ari da hau?

Infekzioen eragile diren mikroorganismoek (bakterioak, birusak eta onddoak) antibiotikoen aurkako erresistentziak garatzeko gaitasuna dute. Hori betidanik jakina izan den fenomeno natural bat da. Mikroorganismoak gainera oso azkar erreproduzitzen dira, eta antibiotikoen aurkako erresistentzia elkarri transmititzeko gai dira mekanismo ezberdinak erabiliz. Antibiotiko bat erabiltzen dugunean, alde batetik mikroorganismoak erreakzionatu egiten du eta zuzenki erresistentzia sor dezake antibiotiko horren aurka, eta bestetik antibiotikoaren erabilerak aurretik erresistenteak ziren mikroorganismoen “aukeraketa” eragiten du. Beraz, antibiotiko denek iraungitze-data dute: zenbat eta gehiago erabili, orduan eta denbora gutxiago izango ditugu erabilgarri.

Fenomeno hau gizakiongan gertatzen ari da, baina baita animalietan ere. Ez dugu ahaztu behar inondik ere, antibiotikoen erabilera abeltzaintzan oso zabala dela.

Bestalde, antibiotikoen inguruko ikerkuntza asko gutxitu da. Farmako berrien ikerkuntza batez ere enpresa pribatuen esku dago, eta antibiotikoek, epe motzerako tratamenduak izanik, ez dute onura ekonomikorik ekartzen. Laborategiek nahiago dute minbiziaren aurkako edota tratamendu kronikoen aurkako farmakoak ikertzen inbertitu (diabetesa eta hipertentsioa esate baterako). Askoz ere errentagarriagoak dira.

XXI. mendearen hasieran iritsi zitzaizkigun arazoari buruzko lehenengo alarma-oihuak, eta urteak pasa ahala areagotu besterik ez dira egin. Ordudanik, hainbat osasun-langile, erakunde eta herrialdetako agintari ondorioak zenbatzen saiatu dira. Datuak izugarriak dira. Aurreikuspenen arabera, egoera aldatu ezean, *“2050. urtean gaixotasun infekziosoak izango dira berriro heriotza gehienen eragile, minbiziaren aurretik”* eta *“2050ean urtero 10 milioi pertsona hilko dira erresistentziengatik”*(1).

Azken hamarkadan, arazoaren larritasuna ikusita, hainbat erakundek, hori ekiditeko hainbat plan martxan jarri dituzte mundu mailan.

Esate baterako, 2010eko apirilean, Osasunaren Mundu Erakundeak (OMEk), Animalien Osasunerako Mundu Erakundeak eta Elikadura eta Nekazaritza Erakundeak dokumentu bat publikatu zuten, non beren indarrak elkartzten zituzten animalien, gizakien eta ingurugiroaren osasunaren inguruan (eta ondorioz elikaduraren segurtasunean) dauden arriskuei aurre egiteko estrategiak betearazteko. Mikroorganismoek mugarik ez dutenez, osasun publikoa ikuspegi orokorrarekin landu beharra zegoela ebatzi zen, prebentzio- eta kontrol-neurriak modu koordinatuan mundu, nazio, eskualde eta herri mailan inplementatzearen beharra baieztatu zelarik. Ikuspegi hau “One Health” izenez ezagutzen da (2-3).

2015eko maiatzean, 68. Osasunaren Munduko Batzarrean, “Antibiotikoekiko erresistentziaren aurkako ekintza-plan globala” proiektua onartu zen. 2016ko irailean, goi-mailako saio batean, Nazio Batuen Erakundeko (NBEko) 193 herrialdeek aho batez deklarazio bat egin zuten proiektu horri bultzada emateko. NBE osasunaren inguruko gai bati buruz erabakiak hartu diren laugarren aldia da (aurretik Hartutako Immunoeskasiaren Sindromea (HIES), kronizitatea eta ebolaren gaien inguruan ebatzi zuten).

Espainiako Estatuan, Europar Batasuneko legediari jarraituz, 2014an Antibiotikoekiko Erresistentziaren Plan Nazionala (PRAN: Plan Nacional de Resistencia a los antibióticos) martxan jarri zen. Duela gutxi PRANen luzapena aurkeztu da (2021. urtera arte) (4).

Bertan 8 ministeriok parte hartzen dute (osasuna, hezkuntza, nekazaritza, barne-ministerioa, defentsa, zientzia eta trantsizio ekologikoa). Planak sei ardatz nagusi ditu:

- Antibiotikoen kontsumoaren eta erresistentziaren zaintza (anbulatorio, ospitale, eta abeltzaintzan).
- Erresistentzien kontrola.
- Prebentzioa: zentzu honetan oinarrizkoak dira animalien eta gizakien gaixotasunen prebentzioa eta antibiotiko gutxiago erabiltzeko diagnostiko azkarreko probak erabiltzea eta ikertzea.
- Ikerkuntza.
- Formazioa.
- Komunikazioa (osasan-langileei eta orokorrean hiritar guztiei).

Beraz, PRANen ekintza-eremua oso zabala da, eta horrela behar du izan, arazoaren larritasunak hori eskatzen baitu, eta zalantzarik gabe eremu asko landu behar dira planaren arrakasta lortzeko.

Herrialde guztiak ari dira norabide berean lanean, baina tamalez oraindik gauza asko dago egiteke. Duela gutxi, antibiotikoen erabilera egokia bermatzeko mundu mailako astean (2018ko azaroan) Europar Komisoak eta Gaixotasun Infekziosoak Prebenitzeko eta Kontrolatzeko Europar Zentroak (GIKEZ) publikatutako datuen arabera, antibiotikoekiko erresistentziaren aurka lanean jarraitu beharra dagoela ondorioztatzen da.

GIKEZek berak egindako ikerkuntza baten arabera (5), bakterio multirresistenteek sortutako infekzioek 33.000 heriotza eragin zituzten 2015ean Europan, hau da, gripeak, HIESak, eta tuberkulosiak batuta eragiten dituzten heriotzen pareko. Ikerketaren arabera, heriotzen % 75 osasun-arretarekin lotutako infekzioek sortutakoak izan ziren eta % 39 “azken lerroko” antibiotikoekiko erresistenteak ziren bakterioek eragindako infekzioen ondoriozkoak. Espainiako Estatuaren kasuan, ospitaleetako erregistroen arabera, bakterio erresistenteek 3.000 heriotza sortzen dituzte urtero.

Zer egin dezakegu egoera larri honen aurrean?

- Antibiotikoen iraungitze-data luzatu behar dugu animalietan eta gizakietan erabilera egokia eginez alde batetik, eta antibiotiko berrien ikerkuntza bermatuz bestetik.

- Mikroorganismoen transmisioa ekidin behar dugu. Transmisioa pertsonen artean, animalien artean, edota animalien eta pertsonen artean edo ingurunearen eta pertsonaren artean gerta daiteke. Transmisioa ekiditeko, ezinbestekoak dira txertoak, eta osasun- eta higiene-neurriak (ospitale-mailan jakina da eskuen higiene egoki batek duen garrantzia). Ospitaleetan eta animalien esplotazioetan mikroorganismo erresistenteak ekiditeko azpiegiturak aldatu beharko lirarteke (jakina da ospitaleetan infekzio asko isurbideetan eta aireztatze-sistemetan hasten direla).

Zalantzarik gabe, ekintza hauek garatzeko, instituzioen laguntza behar-beharrezkoa da, eta “One Health” leloari jarraituz, abordatze holistiko bat eman behar zaio arazo larri honi. Horrek ez du esan nahi indibidualki gauza asko egin ezin dezakegunik, ezta gutxiagorik ere.

Hiritarrek, zer ezaguera maila dute antibiotikoen inguruan?

Hiritarrek antibiotikoen erabileraren inguruan duten ezaguerari dagokionez, 2018an Europako Batzarrak argitaratutako inkesta baten arabera, Espainiako Estatuan, oraindik % 36k katarroa antibiotikoekin sendatzen dela pentsatzen du (% 28k Europan). Azkeneko urtean antibiotikoren bat hartu duten hiritarrak % 42 dira Espainiako Estatuan (% 32 Europan). 2016ko datuekin konparatuta Espainiako Estatuan hobekuntza egon dela ondorioztatzen den arren, oraindik arlo honetan hiritarren hezkuntza landu beharra daukagu eta gai horretan osasun-langileok aktore protagonistak gara.

Miren Ercilla Liceaga, Maitane Umerez Igartua, Aitziber Lizardi Mutuberria, June Alberdi Landa, Larraitz Leunda Eizmendi

Eta zer egin genezake osasun-langileok gure egunerokoan?

Nabarmena da osasun-langileok arazoaren kontzientzia hartu beharra daukagula gure egunerokotasunean ahal ditugun neurriak hartzeko.

Bai farmazialariok eta bai medikuok, urteetan zehar antibiotikoak modu arinean preskribatu eta dispentsatu izan ditugu, horrek dakartzan ondorioetan pentsatu gabe. Egoera hori nabarmen aldatzen ari den arren, oraindik gure egunerokoan egoera ezberdinetan aurkitzen dugu geure burua:

- Batzuetan, gure kontsulta eta farmazietan presioa jasaten dugu pazienteen aldetik antibiotikoak preskribatzeko eta dispentsatzeko, eta ondorioz behar ez diren antibiotikoak ematen dizkiegu. Egoera hori gertatzen zaigunean gai izan behar dugu antibiotikoa eskatzen ari zaigunari azalpen egokiak emateko denbora hartu eta gure mezua sinetsarazteko.

- Dena dela, presio hori ez da beharrezkoak ez diren antibiotikoak preskribatzearen arrazoi bakarra. Antibiotikoak, mediku gehienek preskribatzen dituzten farmakoak dira, formakuntza edonolakoa izanda ere. Hau da, zirujauak, pediatrek, familia-medikuek, dentistek eta beste hainbat espezialistak, denek antibiotikoak preskribatzen dituzte. Ikerkuntza askok ondorioztatu dute preskripzio guztien % 50 "desegokia" izan daitekeela (6-7). Datu horrek, berriro, formakuntzan jartzen du ardatza, preskripzioen egokitasunaren eragile bezala. Osasun-langileok sekulako erantzukizuna daukagu gure heziketa mantentzeko garaian.

Hurrengo taulan, osasun-langileok egunerokoan egin ditzakegun ekintza batzuk laburbiltzen dira. Gehienak informazio egoki, ulergarri eta egokitua ematean oinarritzen dira:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Antibiotikoak ahal den gutxien erabili/preskribatu eta tratamendu laburragoak egin*. - Farmazietan errezetarik gabeko antibiotikorik ez dispentsatu. - Automedikazioa ekidin hiritarrei formakuntza eman. - Prebentzioa bermatu: txertoak eta osasun- eta higiene-politikak hobetzearen garrantzia zabaldu (eskuak garbitzea etxean, lanean, espazio publikoetan...) |
|---|

*Antibiotikoen preskripzioa gutxitzeari dagokionez, erakunde zientifikoak eta osasun-kudeaketan dabiltzanak estrategia ezberdinak bultzatzen ari dira:

- Esate baterako, preskripzio diferitua edo atzeratua da horietako bat. Estrategia hau bailatzen duten medikuek antibiotikoaren preskripzioa egiten dute, baina pazienteari tratamendua ez hasteko esaten diote sintomatologiak txarrera egin ezean. Hainbat infekzioetan (amigdalitisa, sinusitisa...) bere eraginkortasuna frogatu du, eta antibiotikoen erabilera murriztuz emaitza kliniko berdinak lor daitezkeela ondorioztatu da (8).

- Bestalde, ikerkuntza ugari egiten ari dira hainbat infekzioen tratamenduen iraupenaren inguruan. Sarritan tratamendu motzagoak erabil daitezkeela frogatu da, batez ere arnasbideen eta gernu-infekzioetan (9-10).

Farmazialariok ere estrategia horiek defendatu behar ditugu gure botiketan, medikuarekin eskutik.

Ezin dugu ukatu, osasun-langileok aktore protagonistak garela auzi honetan eta hainbat eta hainbat interbentzio egin ditzakegula gure egunerokoan. Batzuetan hainbat eremutan interbentziorik egiteko aukerarik ez dugula senti dezakegu. Hori neurri batean egia da, baina bestalde gure ekintza txikiekin pixkanaka asko lor dezakegu.

Antibiotikoak, ezberrik gabe, gaur egungo arsenal terapeutikoan ezinbesteko medikamentuak dira. Ardura gabeko erabilera dela-eta desagertzeko arrisku larrian daude.

Arazo hau amesgaizto bihur ez dadin gehiago itxaron gabe lanean jarri beharra daukagu, gure ondorengo etorkizuna gure egungo ekintzetan hasten baita.

2. Erreferentzia bibliografikoak

1. O'Neill J. Review on antimicrobial resistant. Tackling drug resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. London: UK Government; 2016 [Kontsulta 2019-03-20]. 84. or. Eskuragarri:
2. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
3. One health initiative [Internet]. 2006-2019 [Kontsulta 2019-03-20].
4. Eskuragarri: <http://www.onehealthinitiative.com/index.php>
5. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2019. One Health; 2017 [Kontsulta 2019-03-20]. Eskuragarri: <https://www.who.int/features/qa/one-health/en/>
6. Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos [Internet]. Madrid: Plan Nacional Resistencia Antibióticos; 2014 [Kontsulta 2019-03-20].
7. Eskuragarri: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es>
8. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic resistant bacteria in the EU and European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(1):56-66.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Office-related antibiotic prescribing for persons aged ≤ 14 years--United States, 1993-1994 to 2007-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60(34):1153-6.
10. Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007-09. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(1):234-40.
11. Spurling GKP, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017, Issue 9.CD004417.
12. Sandberg T, Skoog G, Hermansson A, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergard A, Otto G, Settergren B, Ekman GS. Ciprofloxacin for 7 days in woman with acute pyelonephritis: a randomised, open label and double-blind, placebo controlled, non inferiority trial. *Lancet.* 2012; 380(9840): 484-90.
13. Dawson-Hahn E, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, Thompson MJ. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract.* 2017;34(5): 511-19.

Zuzendaria

Jose Ramon Furundarena

Erredakzio Batzordea

Karlos Iburguren
Eukene Ansuategi
Maria del Mar Ubeda
Angel Bidaurrezaga
Izaskun Elezgarai
Jose Ramon Arriandiaga
Iker Villanueva

Batzorde Zientifikoa

Iker Badiola
Rafael Aldabe
Juanjo Aurrekoetxea
Nagore Arza
Larraitz Gaztañaga

Terminologia Adituak

Itziar San Martin
Jabier Agirre
Jon Jatsu Azkue

Euskara Zuzentzailea

Ander Altuna

Idazkaritza Teknikoa

Iberba

OJS Kudeatzailea

Emilio Delgado
Marije Bidaguren

Maiztasuna

Urtean bi ale

Harremanetarako

info@osagaiz.eus
944 00 11 33

