

# Osagaiz

Osasun-zientzien aldizkaria



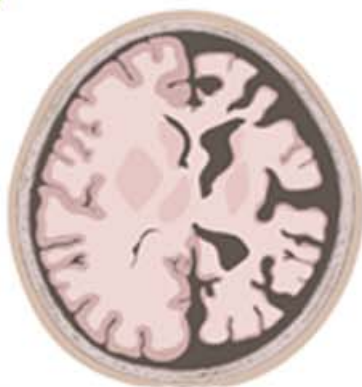
7. bolumena

1. alea

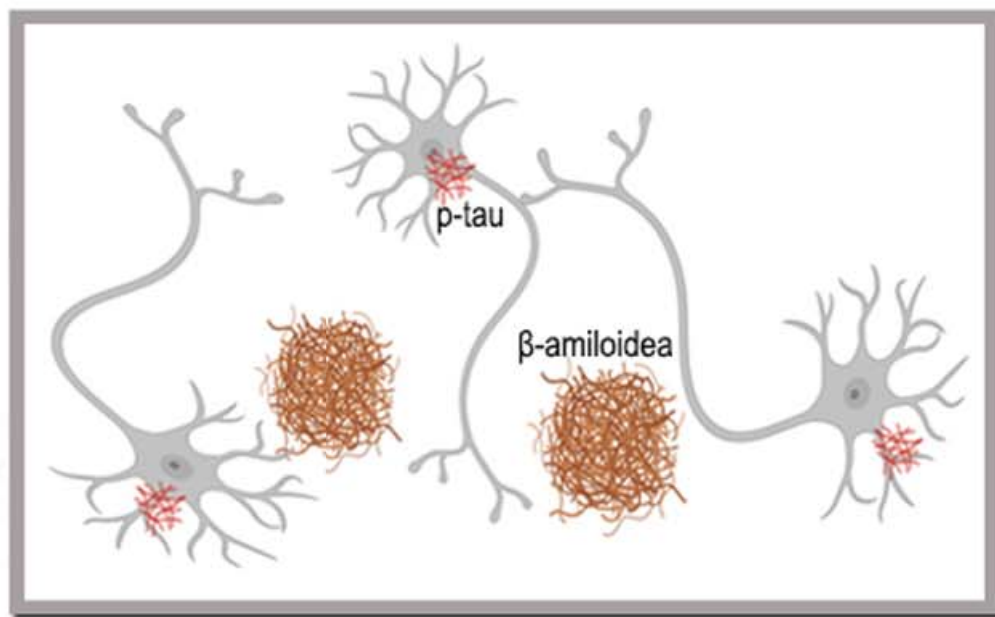
2023ko maiatza

ISSN 2530-9412

LG: BI-2101-2017



21. kromosoma



Alzheimer-en gaixotasuna Down-en sindromean

**Egileak**

OEE Osasungoa Euskalduntzeko Erakundea

UEU Udako Euskal Unibertsitatea

**Laguntzailea**

Gipuzkoako Sendagileen Elkargo Ofiziala

Bizkaiko Foru Aldundia

**Argitalpen data**

2023ko maiatzaren 29an

## Aurkibidea

### Editoriala

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

### Jatorrizko artikulak

Alzheimer-en gaixotasuna Down-en sindromearen barnean Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias .....	7
Zelula amen garrantzia gainbehera neurodegeneratiboan, minbizian eta ehunen birsorpenean Patricia García-Gallastegi, Janire Urrutia, Igor Irastorza, Jon Luzuriaga, Miren Revuelta .....	21
Jaiotza inguruko asfixiaren ondoriozko modulazio epigenetikoa Nuria Capdet, Gorane Beldarrain, Jon Ander Alart, Marc Chillida, Antonia Ángeles Álvarez, Daniel Alonso-Alconada .....	31

### KAT (Kritikoki Aztertutako Testuak)

Baliteke ahabiak gernu infekzioak sahiesteko erabilgarriak izatea Asier Mitxelena Bengoetxea, Maria Areses Manrique eta Ainhoa Unzurrunzaga Diaz.....	45
---	----

### Farmazialarien txokoa

Psoriasis: zer da eta nola tratatu dezakegu? Leire Epelde Ulacia, Aitziber Lizardi Mutuberria, Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran, Maitane Umerez Igartua, June Landa Alberdi, Larraitz Leunda Eizmendi, Mikel Urretavizcaya Anton, Idoia Beristain Aramendi, Miren Ercilla Liceaga .....	48
Medikamentuen informazioa: INFAC, botika berrien eta i-botika fitxen azken hilabeteak (2022ko ekainetik abendura) INFAC .....	54

**Dosi txikitan**

Medikamentuak arrazoiz preskribatzen ikasteko gidaliburua, kasu klinikoetan oinarrituta

Joseba Pineda, Aitziber Mendiguren ..... 58

**Itzulpenak eta moldaketak**

Berdinen arteko gizarte-laguntza esku-hartze pilotu baten eragina bularreko minbizia duten pazienteen aurre-egite estrategietan: Elkar Laguntza

Ibane Aizpurua-Perez, Amaia Arregi, David Gonzalez, Maite Aguinaga,  
Ainitze Labaka, Joana Perez-Tejada..... 60

## Editoriala

OSAGAIZ aldizkariaren zenbaki berriarekin gatoz, artikulu eta berrikuspen-lan interesgarriekin,

Down sindromea duten pertsonen bizi-itxaropena asko aurreratu da, gero eta ohikoagoa da 60 urtetik gora bizitzea eta ondorioz gehitu egin dira Alzheimer gaixotasunaren diagnostikoak kolektibo horretan ere. Arazoa narriadura kognitibo batekin has daiteke eta denborarekin memoriaren galerak agertuko dira. Ale honetan argitaratu dugun artikulu batean CITA-Alzheimer Fundazioko egileek dioten bezala diagnostiko goiztiar bat egiteak ahalbidetuko digu tratamendu egokiak ematea pertsona hauen bizi-kalitatea hobetzeko eta, era berean, baita haien zaintzaileena ere.

Jaioberrietan heriotza eta arazo neurologikoen sortzaile garrantzitsuen jaiotza inguruko asfixia da. Asfixia hipoxia-iskemia batekin hasten da eta ondoren odolaren zirkulazioa berrezartzen da. Egoera horrek fisiopatologia konplexu bat abiarazten du eta eraldaketa epigenetiko batzuei esker zelulak egoera hipoxikora moldatzen dira, baina gerta daiteke aldaketa horien ondorioz kalteak handitzea ere. Artikulu interesgarri batean biltzen dira egoera hipoxiko-iskemikoetan gertatzen diren eraldaketa epigenetiko garrantzitsuenak. Eraldaketa horiek modulatzeko helburuarekin sendagaien bilaketa-lanetan dabiltzan ikerketak ere badira.

Zelula amak dira autoberritzeko ahalmena duten eta zelula-mota askotarantz desberdinu daitezkeen zelulak. Zelula horiek G0 aldian mantentzen dira eta zenbait egoeratan aktibatu eta desberdinu egiten dira. Aldizkariaren berrikuspen batean jaso dituzte terapia zelularrean zelula amek eduki dezaketen garrantzia gaixotasun neurodegeneratiboetan, minbizian eta kaltetuak izan diren ehunen birsorpenean.

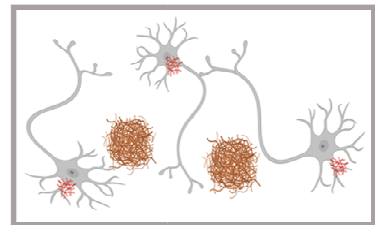
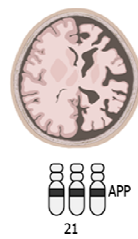
Beste artikulu batean jaso dugu Gipuzkoako Onkologikoa Fundazioan bularreko minbiziaz diagnostikatutako emakumeen artean berdinen arteko gizarte-laguntzako esku-hartze batek estresari aurre egiteko izan duen eragina. 6-8 saioz osatutako esku-hartzeak izan ziren pazientearen eta minbizia gainditu zuen pertsona baten artean. Minbiziari aurre egiteko egokitzapenetan esku-hartzeak eragina izan zuen, emakume horiek umorea gehiago erabili zuten eta ezeztapenera gutxiago jo zuten. Horregatik egileek uste dute horrelako estrategiekin gaixotasunak sor ditzakeen estresa eta eragin kaltegarriak gutxitu daitezkeela.

Donostia Unibertsitate Ospitaleko farmazia-zerbitzuko artikulu bat ere jaso dugu azkeneko urteetan psoriasiaren tratamenduan lortu diren aurrerapen nabarmenen berrikuspen bat eginez. Psoriasiak gaixotasun sendaezina izaten jarraitzen du, baina haren garapenean zerikusia daukaten mekanismo immunologikoetan eta bitartekarietan efektua duten tratamendu biologikoek eraginkortasun handia erakutsi dutela irakur dezakegu.

Beti bezala INFACekoek azkeneko hilabeteetan argitaratutako lanen laburpena ere jaso dugu.

Eta kritikoki aztertutako testu batean egileak agertzen duenez, ahabiak hartzeak gernuko infekzioak prebenitzeko duen baliagarritasuna zalantzazkoa da, argitaratu diren artikuluen berrikuspen sistematikoa egin ondoren.

Jose Ramon Furundarena Salsamendi.



## Alzheimer-en gaixotasuna Down-en sindromearen barnean

### *Alzheimer's disease in Down syndrome*

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

CITA-Alzheimer Fundazioa, Donostia

*maltuna@cita-alzheimer.org*

#### Laburpena

---

Down-en sindromea (DS) penetrantzia osoa duen genetikoki zehaztutako Alzheimer-en gaixotasunaren (AG) sortzaile da. Memoria ardatz nagusi duen narriadura kognitiboa da abiapuntu ohikoena. Bizi-itxaropenak 60 urte gainditzearen ondorioz, AGaren garrantzia nabarmen handitu da DSaren barnean. Diagnostiko goiztiarra egitea posible da gainerako AG kasuetan bezalaxe, nahiz eta horretarako ezinbestekoa den azterketa neurologiko eta neuropsikologiko espezializatu bat egin ahal izatea. Narriadura kognitiboa dagoela zehaztu ostean, biomarkatzaileek diagnostikoa bermatzen laguntzen dute gainerako AG kasuetan bezalaxe. Horrek AGaren sintomak tratatzea ahalbidetzen digu eta baita AGari loturik sarritasun handiagoarekin ageri diren beste osasun-arazoak ere (epilepsia eta lo-arazoak, esaterako). Diagnostiko eta tratamendu goiztiar eta egokiek DSa duten pertsona eta haienzaintzaileen bizi-kalitatea hobetu dezakete.

Gako-hitzak: Alzheimer-en gaixotasuna, Down-en sindromea, narriadura kognitiboa, diagnostiko goiztiarra, biomarkatzaileak.

#### Abstract

---

*Down syndrome (DS) is the cause of fully penetrant genetically determined Alzheimer's disease (AD). Memory-focused cognitive impairment is the most common initial symptom. As life expectancy has risen above the age of 60, the number of cases of AD among the DS population has increased. As in other cases of AD, early diagnosis is possible, although it is necessary to be able to carry out a specialist neurological and neuropsychological examination. Once the existence of cognitive impairment has been detected, as in other cases of AD, biomarkers help confirm the diagnosis. This enables the symptoms of AD to be treated, along with other health issues that most frequently accompany this disease (epilepsy and sleep disruption, for example). Early diagnosis and proper treatment of AD can improve the quality of life of people with DS and their caregivers.*

*Keywords: Alzheimer's disease, Down syndrome, cognitive impairment, early diagnosis, biomarkers.*

Bidalia: 22/06/06

Onartua: 22/12/21

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2023.478>

#### 1. Sarrera

---

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

Down-en sindromea (DS) ezgaitasun intelektualaren arrazoi nagusia eta giza aldaera genetiko ohikoena da (1-3). 21. kromosomaren 3.kopia bat izatean du oinarria, kasuen % 96 inguru trisomia oso baten ondorio direlarik eta gainerako % 4a translokazio edo mosaizismoaren ondorio izaki (2-4). Gaur egun, 800 jaioberritatik batek du DSa eta esperotako prebalentzia 10.000 biztanletik 5,6-6,7 kasuetakoa da. Zenbaki horiek kontuan harturik, Europa mailan DSa duten 400.000 pertsona egon litezkeela uste da (5).

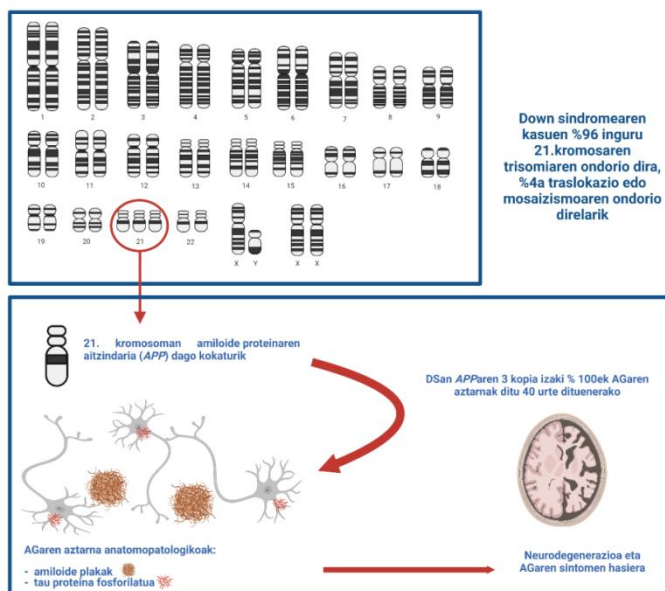
Azken hamarkadetan esponentzialki hazi da bizi-itzaropena DSaren kolektiboan, 35 urtekoa zelarik 80ko hamarkadaren hasieran eta, aldiz, gaur egun, 60 urteko langa gaingitu duelarik (5,6). Bihotzeko kirurgia goiztiarra eta osasun- zein gizarte-laguntzan izandako aldaketa positiboek esker izan da. Edonola ere, DSa ez duten pertsonekin alderatuz gero, oraindik ere 20 urte baxuagoa izaten jarraitzen du (7-9). Horren arrazoi nagusia Alzheimer-en gaixotasuna (AG) dela uste da. Izan ere, DSa genetikoki zehaztutako AGaren sortzaile da eta Aga DSa duten pertsonen heriotzaren arrazoi nagusiada (5,10,11).

## 2. Alzheimer-en gaixotasuna Down-en sindromean

### 2.1. Alzheimer-en gaixotasunaren oinarri genetikoa

AGaren eta DSaren arteko lotura 21. kromosoman bertan dago. Izan ere, 21. kromosoman amiloide proteinaren aitzindariaren genea dago kokaturik (1. irudia). Gene horren triplikazioa (21. trisomiaren barnean) gai da Agan gertatzen diren aldaketa neurobiologikoak abiatzeko (zelulaz kanpoko amiloide proteinaren eta zelula barneko tau proteinaren metaketa) (2,12,13). Laborategiko animalietan ikusi da amiloide proteinaren aitzindariaren triplikazioa izatea nahikoa dela amiloidearen gainadierazpena eragiteko eta animalia horiek AGa garatu ahal izateko. Edonola ere, 21. Kromosoman AGari loturik dauden beste hainbat gene ezberdinen gainadierazpena dago DSan, inflamazioari loturik dauden hainbat generena esaterako. Horregatik, DSa amiloide-gainprodukzioaren eredu baxuagoa baino askoz gehiago da. Kontuak honela, 40 urte dituztenerako DSa duen pertsona orok AGaren aztarna anatomopatologikoak izango ditu burmuinean (amiloide eta tau proteina) (14). Aztarna horiek agertu eta hamarkada batera baino gehiagora hasiko dira AGaren lehen sintomak (2,12).

- 1. irudia.** 21. kromosomaren trisomia eta amiloide proteinaren aitzindariaren (*APP*) triplikazioa, eta horrek AGaren garapenarekin duen lotura irudikatutik. *Biorender.com* aplikazioa erabiliz sortua.



### 2.2. Down-en sindromea, Alzheimer-en gaixotasunaren *continuum* gisa

AGaren ikuspuntutik, DSa duten pertsonak hiru talde nagusitan sailka genitzake: 1) AGarekiko asintomatikoak edo fase presintomatikoan daudenak, 2) AGaren ondorioz narriadura kognitibo garatzen dutenak baina euren autonomia-mailan aldaketarik izatera iritsi gabe (narriadura kognitibo



arina edota AG prodromikoa deritzana), eta 3) azkenik AGaren ondorioz dementzia garatzen dutenak (narriadura kognitiboak haien aurreko autonomia-maila okertzen duenean) (2,12).

### 2.3. Lehen sintomen adina eta gaixotasunaren iraupena

AGaren sintomak garatzeko arriskua DSaren barnean 40 urtetik aurrera hasten da, baina adina aurrera doan bezala arriskua esponentzialki areagotzen da (2,5,15-17). AGaren diagnostiko prodromikoa egiten den batezbesteko adina 51 urtekoa da eta AGaren demenziarena 53 urtekoa (5,12). 60 urterako DSa duten pertsonen % 90 inguruk jada AGaren sintomak izango ditu eta 65 urtera iristen direnen artean % 95etik gorako langa gaintitzen da (15). Sintomen hasierako adinari dagokionez, DSaren barnean deskribatu den aldakortasuna ez da genetikoki determinatutako gainerako kasuena baino handiagoa (5).

Uste da AGaren penetrantzia ere % 100ekoa dela DSaren barnean, beste AGaren genetikoki determinatutako kasuetan bezalaxe (5). Apolipoproteina E genearen aleloetako bat behintzat E4 bada, bai fase presintomatikoan biomarkatzaileen aldaketak zein sintomen hasiera 2 urte lehenago gertatuko dira. Kontuak honela, AGaren kasu ohikoenak garatzeko arrisku-faktore genetiko nagusiak (apolipoproteina Eren E4 aleloak) badu eragina DSa duten pertsonengan (18,19).

Bestalde, AGaren fase sintomatikoari dagokionez, beraren iraupena AGaren kasu ohikoenekin alderatuz gero, ia erdia da (5). Ezgaitasun intelektualaren barnean ageri den narriadura kognitiboaren lehen sintomak abiatu eta aurrez lortutako funtzionalitate-mailan okertze gertatzera batezbeste 2 urte bakarrik igarotzen dira. Fase sintomatikoaren iraupena 7 urte baino gutxiagokoa izan ohi da (5).

AGA da gaur egun heriotzaren lehen arrazoi nagusia, baina berehalako kausa ohikoena bronkoaspirazioagatiko arnas infekzioa da (6,11,20). DSa duten pertsonengan sarritasun gehiagorekin eta goiztiarrago gertatu ohi da. Konplikazio hori garatzen laguntzen dute: 1) DSa duten pertsonen dituzten ezaugarri anatomikoen (lepo labur eta zabala, makroglosia, obesitatea, muskulu-hipotonia...) eta baita 2) sistema immunean dituzten disregulazioek ere. Horrela, areagotuta daukate arnas infekzio biriko nahiz bakterianoen arriskua eta larritasuna, SARS-Cov2aren infekzioa esaterako. SARS-Cov2ak eragindako infekzio-hilkortasuna nabarmen handiagoa izan da DSan, batez ere 40 urtetik gorakoen taldean eta, gehienbat, aurretik AGaren sintomak bazituzten (21,22).

### 2.4. Diagnostika

#### 2.4.1. Kontsulta medikoa eta ebaluazio neuropsikologikoa

DSaren barnean AGaren lehen sintoma ohikoena memoria ardatz nagusi duen narriadura kognitiboa da (16,23). Kasu gehienetan, memoriaren gain beste eremu kognitiboen okertzea ere eragiten du. Bai memoria, funtzio exekutibo, hizkuntza zein orientazioari dagokien narriadura kognitiboa aztertu ahal izateko ezinbestekoa da azterketa espezializatu bat egitea. Azterketa horrek idealki neurologo eta neuropsikologo baten esku egon behar du (2,16,23). Kontuan izan behar da ezgaitasun intelektualik ez duten pertsonetan erabiltzen diren tresnak ez direla erabilgarriak AGa modu goiztiar batean identifikatzeko. Hortaz, azterketa kognitiboa ezinbestean pertsonaren ezgaitasun intelektualaren mailaren arabera moldatu behar da. Aldizkako ebaluazio kognitiboak egiteak diagnostikoaren errendimendua handitzen du ebaluazio kognitibo isolatuekin alderatuz gero. Horrela, gizabanako bakoitzak bere kontrol gisa jarduten du, eta hobeki ebalua daiteke izandako aldaketa kognitibo eta funtzionalaren magnitudea (2).

Hortaz, lehen urratsa azterketa neurologiko eta neuropsikologikoaren barnean DSa duen pertsonaren ezgaitasun-maila zehaztea izan ohi da. Horretarako, zaintzaileei eginiko elkarrizketaz gain, DSa duten pertsonen inteligentzia-testak egitea aholkatzen da, Kauffman-en K-BIT test laburra esaterako. Horrela, DSM-V eta GNS-10 irizpideei jarraituz, erabiltzaileak ezgaitasun arin, moderatu, larri edota sakon moduan sailkatu ahal izaten dira. DSaren barnean ezgaitasun-maila moderatua ohikoena da (12,16,24). Urrats hori ezinbestekoa da gainerako ebaluazioa modu zuzen batean interpretatu ahal izateko. Badirudi K-BIT bitartez lorturiko puntuazioak hobeto erlazionatzen direla egoera kognitiboa ikertzen duten testetan izango duten errendimenduarekin.

DSan AGa goiztiarki diagnostikatzeko test kognitiboak zein sintoma neuropsikiatrikoak eta funtzionaltasunean edota norberaren autonomian izandako galera potentzialak aztertzen dituzten tresnak garatu dira. Tresna horiek zaintzaile nagusiarekin zein DSa duen pertsonarekin berarekin

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

elkarrizketa egituratu batean zein ebaluazio neuropsikologiko batean oinarritzen dira. CAMDEX-DS (*Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities*) da helburu horrekin gehien erabiltzen den tresna(25,26). Memoria aztertzeko CAMDEX-DSren barnean dagoen CAMCOG-DS bateria neuropsikologikoaz gain, beste test kognitibo zehatz batzuk erabiltzea proposatzen da: mCRT (*modified Cued Recall Test*) esaterako (16). Bestalde, funtzionalitatean izandako eragina arakatzeko DMR (*Dementia Questionnaire for Persons with Mental Retardation*) (27) eta sintoma neuropsikiatrikoetarako, aldiz, Cummings-en NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) eskalak ditugu (2. irudia) (12,28,29). NPI eskala gainerako AG kasuetan erabiltzen den tresna bera da, ez du adaptaziorik behar DSa duten pertsonak aztertzeko. Haren ordeaz espezifikoki DSaren barnean erabiltzeko sortutako BPS-DSII (*The Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Down syndrome*) baino gehiago erabili izan ohi da. Azken horrek zaintzaile nagusiarekin elkarrizketa luzeago bat eskatzen du, eta hori ez dabeti posible klinika praktikoaren barnean (30,31). DMR, NPI zein CAMDEX-DS (azken hau osoki edo partzialki behintzat) DSa duten pertsona guztietan erabilgarri suerta litezke. mCRT, aldiz, soilik ezgaitasun arina eta ertaina duten pertsonetan eta AGarentzat asintomatiko edo sintoma arinak dituzten kasuetanda erabilgarri (16). Era berean, CAMCOG-DSren erabilgarritasuna gutxitu egiten da AGaren demenzia-faseetan eta baita ezgaitasun larria duten pertsonetan ere (baita AGaren sintomarik ez badute ere), eta ezinezkoa da berau erabiltzea ezgaitasun sakona duten pertsonetan (2,25,26).

**2. irudia.** Alzheimer-en gaixotasuna (AG) Down-ensindromearen (DS) barnean diagnostikatzeko gaur egun eskuragarri dauden tresnak. *Biorender.com* aplikazioa erabiliz sortua.

	<p><b>Azterketa NEUROLOGIKO eta NEUROPSIKOLOGIKO espezializata.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ezgaitasun intelektualaren maila zehaztu (K-BIT eta DSa duen pertsonari zein zaintzaileari elkarrizketa eginez).</li> <li>- Egoera kognitiboa zehaztu (CAMDEX-DS eta mCRT bidez).</li> <li>- Sintoma neuropsikiatrikoen presentzia arakatu (CAMDEX-DS elkarrizketa eta NPI bidez).</li> <li>- Autonomia funtzionalaren galera dagoen aztertu (CAMDEX-DS eta DMR erabiliz).</li> <li>- Azterketa fisiko orokorra eta espezifikoki neurologikoa egin.</li> </ul>
	<p><b>GARUNEO ERRESONANTZIA MAGNETIKOA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Garuneko tumorea edo odoljarria baztertea.</li> <li>- Atrofia kortiko-subkortikala dagoen ikertzea.</li> <li>- Angiopatia amiloidea dagoen arakatzea.</li> <li>- Lodiera kortikala edo espektroskopia egitea (ikerketa mailan).</li> </ul> <p><b>POSITROI-IGORPENAREN BIDEZKO TOMOGRAFIA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluorodesoxiglukosa erabiliz: hipometabolismoa.</li> <li>- Amiloide edota Tau proteinaren deposituentzat positibitatea.</li> </ul>
	<p><b>LIKIDO ZEFALORRAKIDEOA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiloide, Tau zein Neurodegerazioaren presentzia arakatzeko balio du: A<math>\beta</math> 1-42 zein A<math>\beta</math>1-42/A<math>\beta</math>1-40 ratio gutxituta. Tau fosforilatua zein tau osoa edota neurofilamentua aregoatuta aurkituko ditugu AGren baitan.</li> </ul>

#### 2.4.2. Biomarkatzaile multimodaletan oinarritutako diagnostikoa

Behin ezgaitasun intelektualetik haratago narriadura kognitibo bat dagoela ikusiz gero, ezinbestekoa da narriadura kognitibo hori AGaren ondorio den jakitea edo ez. Horretarako eskuragarri diren diagnosirako tresnak erabili behar ditugu: 1) nerbio-sistemaren irudi-teknikak (egitura ikertzen duen erresonantzia magnetikoa edota fluorodesoxiglukosako zein amiloidezko positroi-igorpenaren bidezko tomografia) (32,33) eta/edo 2) likido zefalorrakideoko biomarkatzaileak (amiloide "A $\beta$ 1-42", "A $\beta$ 1-40"; tau fosforilatua "p-tau"; eta neurodegenerazioaren biomarkatzaile bezala tau proteina osoa "t-tau" edota neurofilamentua "NfL")(12) (2.irudia). "A $\beta$ 1-42" isoforma da zelulatik kanpo gertatzen den amiloide-metaketa patologikoaren arduradun nagusia, baina haren determinazio isolatuak baditu zailtasun tekniko batzuk. Zailtasun horiek nabarmen gutxitzen dira eta diagnosirako balioa areagotu "A $\beta$ 1-42"/"A $\beta$ 1-40" ratioa erabiliz gero. Tau fosforilatuaren determinazioak, "p-tau" areanak, espezifizitate altuena dauka AGaren gaixotasunaren diagnosis egin ahal izateko. Izan ere, AGa ez den gainerako tau proteinari loturiko gaixotasunetan (demenzia frontotemporallean, esaterako) ez da aldatzen edo oso gutxi aldatzen da. Bestalde, t-tau edo NfLak neuronon kaltea edo heriotza erakusten du eta, hortaz, AGaren diagnosiari dagokionez ez da espezifikoa. DSaren barnean puntzio lunbarra egitea posible da eta tolerantzia onarekin (34). Puntzio lunbarren ostean 24 eta 72 ordu artean iraun dezakeen buruko mina izatea da kalte ondorio ohikoena, kasuen 1etik 20ri eragiten diolarik.

AGa Down-en sindromearen barnean gainerako AGaren motetan bezalaxe biomarkatzaileen aldaketa sekuentzial bat gertatzen da. Lehenik eta behin amiloideari loturiko aldaketak gertatzen dira: likido zefalorrakideoan “A $\beta$ 1-42” edota “A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40”aren ratioa murriztu egiten da eta ondoren positroi-igorpenaren bidezko tomografia amiloide proteinarentzat positibo bihurtzen da. Amiloidosi-prozesuaren ostean tau proteinaren metaketaren inguruko aldaketak hasten dira: tau fosforilatuaren mailak areagotzen dira likido zefalorrakideoan eta ondoren positroi-igorpenaren bidezko tomografia positibo bihurtzen da tau proteinarentzat. Amiloide eta tau proteinaren metaketak eragin toxikoa du burmuinean eta, horrexegatik, azkenik neurodegenerazioaren biomarkatzaileak agertzen dira (erresonantzia magnetikoan atrofia zein hipometabolismoa fluorodesoxiglukosaren positroi-igorpenarentzako tomografian zein tau osoa zein neurofilamentuaren maila altuak likido zefalorrakideoan) (12,35-38). Laburbilduz, likido zefalorrakideoan ikus genitzake aldaketak modu goiztiarrean eta amiloidearen ingurukoak dira lehenik ikusi ahalko ditugunak.

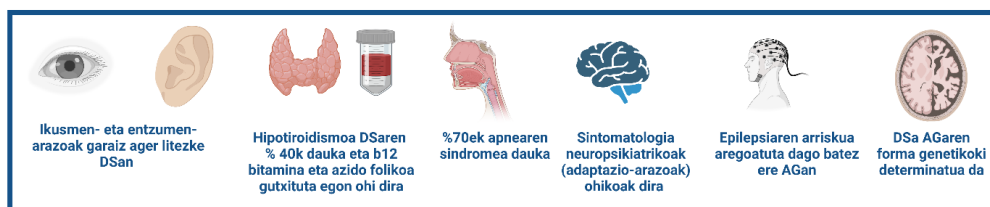
Erresonantzia magnetikoan angiopatia amiloidearen presentzia ohikoagoa da DSa duten pertsonengan, AGaren kasu ez genetikoki determinatuekin alderatuz gero. Era berean, badirudi angiopatia amiloidearen zantzuak dituzten pertsonen garapen kognitibo okerragoa dutela (39-41). Gainerako AGaren kasuetan bezalaxe DSaren barnean ere tau proteinaren zein neurodegenerazioaren biomarkatzaileek lotura zuzenagoa dute AGaren sintomen hasiera edo progresioarekin (12).

Biomarkatzaileen diagnosirako errendimendua gainerako AGaren berdina da eta interpretazioa modu berean egin behar da (12). Erresonantzia magnetikoari dagokionez, badirudi azterketa kualitatibo ohikoez gain, erabilera izan dezakeela espektroskopia bidez Agaren barnean inflamazioa zein degenerazioko lehen zantzuak detektatzeko (42). Neurri berean oraindik ere plasma-biomarkatzaileak ez dira klinika praktikoan aplikatu, ez DSan ez gainerako AG kasuetan, nahiz eta hainbat lanek erakutsi duten tau fosforilatu (181 isoforma gehien aztertutako isoforma esaterako) (43) zein neurofilamentu (NfL) maila altuek diagnostiko goiztiarra egiten lagundu diezaguketela (36) eta neurofilamentuaren kasuan monitorizaziorako ere erabilgarri izan litekeela (44-46). Plasma-biomarkatzaileen papera agian handiagoa izan liteke progresioa neurtu ahal izateko eta horrexegatik entsegu klinikoetan hasi da haien erabilera AGaren kasuetan (12,46), oraindik ez DSa.

### 2.5. Diagnostiko diferentziala eragin dezaketen osasun-arrazoi ohikoak

Narriadura kognitibo progresiboa AGaren ondorioz gerta baliteke ere, beste hainbat arrazoren presentzia ere arakatu behar dugu. DSa duten pertsonen zahartzaro goiztiarrean (+20 urteko faktore zuzentzailea) goizago garatzen dituzte ikusmen- eta entzumen-arazoak (katarata zein hipoakusia neurosensoriala) eta haiek aztertzea eta egoki tratatzea ezinbestekoa da (9,47) (3. irudia). Gainera, ikusmen-arazoek AGan ager litezkeen pertzepzio-arazoak okertu ditzakete, baita ikusmen-haluzinazioak gertatzeko eta erortzeko arriskua areagotu ere (48). Hipoakusiak, arreta-gaitasunean eragiteaz gain, gizarte-uzkurdura eta sintomatologia depresiboaren garapena eragin ditzake (49). Beraz, gutxienez bi urterik behin gomendagarria da ikusmen- eta entzumen-arazoaren presentzia arakatzeko eta ahal den kasu guztietan ahalik eta azkarren egoki tratatzea.

### 3. irudia. Down-en sindromearen (DS) barnean narriadura kognitiboa eragin dezaketen osasun-arrazoi nagusiak laburbiltzen dituen irudia. *Biorender.com* aplikazioa erabiliz sortua.



DSaren baitan narriadura kognitiboa eragin dezaketen osasun-arrazoi nagusiak

Hipotiroidismoa ere DSa duten pertsonen % 40an ageri da, eta azido foliko eta B12 bitaminaren defizientzia ere ohikoa da (50). Analitoetan deskribatutako aldaketek ere eragin zuzena izan dezakete

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

pertsonen errendimendu kognitiboan. Berauek erraz diagnostikatu litezke eta kasu gehienetan baita erraz zuzendu ere (51). Hipotiroidismoari dagokionez, sintomatologia kognitiboa edo afektiboa izaten da ohikoena. Gainera, hipotiroidismoak bestelako arrisku-faktore kardiobaskularretan eragin negatibo zuzena izan dezake (9,52).

DSa duten pertsonak apnea-hipopnearen sindromea pairatzeko arriskua ere areagotua dute, prebalentzia % 70etik gorakoa izaki talde honetan (53). Jakina da apnea-hipopnearen sindromeak errendimendukognitiboa kaltetu dezakeela, batez ere arreta eta funtzio exekutiboei dagokienez (54). Diagnosi goiztiarra egitea zailagoa da, zeren eta senitarteko zein zainzaile profesionalek elkarrizketa zein galdetegietan kontatzen dutena ez baitator bat polisomnograman (diagnosirako teknika *gold-standard*) topatzen dugunarekin (53,54). Gaur egun, DSa duen pertsona orok gutxienez bizitzan behin polisomnograma eginda izan beharko lukeela aholkatzen da (54). Zorionez, azken urteotan ikusi da ezgaitasun intelektuala ez duten pertsonentzat eraginkorra den tresna, CPAP (*Continuous positive airway pressure*), erabilgarria dela eta tolerantzia ona duela baita DSa duten pertsonengan ere (55). Oraindik ez da, hala ere, frogatu apneen diagnostiko eta tratamendu goiztiarrak errendimendu kognitiboaren hobekuntza eta potentzialki epilepsia izateko arriskua ere gutxitu dezakeela.

Sintoma neuropsikiatrikoak ere ez dira maiz egoki identifikatzen eta tratatzen. Kontuan izan behar da berauek, eta baita berauek tratatzeko erabiltzen diren tratamenduek ere, egoera kognitiboa kaltetu dezaketela (28). Diagnostiko okerra edo infradiagnostikoa egiteko arrazoen artean, ezgaitasun intelektualari egokitutako irizpide diagnostikorik eza eta psikiatren eta psikologoaren espezializazio falta nabarmentzen dira. DSaren barnean ohikoenak nahaste adaptatiboa eta dolu patologikoa dira, eta haien presentzia arakatzea ezinbestekoa da. Agaren barnean DSan, gainerako AG kasuetan bezalaxe, jokabide-aldaketak eta sintoma psikotikoak ager litezke, baina gaur egun ez dago garbi haien prebalentzia (29,56).

## 2.6. Epilepsia mioklonikoa Alzheimer-en gaixotasunean

Aipatutako osasun-arazoak AGaren sintomarik gabe edo haien barnean ager daitezke. Alderantziz, epilepsia garatzeko arriskua nabarmen areagotzen da AGaren sintomak garatu ostean, batez ere Agaren sintomak jada aurreko funtzionaltasun-mailan eragin zuzena dutenean (dementia-fasean zehazki) (56-59). DSa duten pertsonak jaio eta lehen 5 urteetan epilepsia izateko arriskua areagotua dute, baina orokorrean epilepsia hori sendatu egiten da. AGaren sintomarik izan ezean, DSa duten pertsona helduetan ez dirudi epilepsia garatzeko arriskua handiagoa denik (57).

AGa epilepsia garatzeko arrisku-faktorea dela jakina da (60) eta DSa duten pertsonengan bereziki (57,58). Gainera, DSaren barnean AGari loturiko epilepsia bestelako AG kasuekin alderatuz gero ezberdina da. Izan ere, krisi epileptiko ohikoenak toniko-klonikoak zein mioklonikoak dira, sintoma motorrak dituztenak hortaz (57,58). Krisi epileptiko gehienak goizeko aurreneko orduetan gertatzen dira eta lo-arazoek horiek garatzeko arriskua areagotu dezaketela uste da (54,57). Era berean, infekzioen testuinguruan ere krisi epileptikoen arriskua bereziki areagoatzen da, estatus epileptiko mioklonikoak ere gerta daitezkeelarik. Epilepsia miokloniko hori garatzen duten DSa duten pertsonak bilakaera okerragoa dutela uste da, bai funtzionalitate-galera azkarragoarekin bai heriotza-arrisku gehiagorekin (12,57).

Hasiera batean epilepsien kasuen % 70 inguru botika antiepileptikoei esker ongi kontrolatzeko gai gara. Horretarako gehienbat eragin antimiklonikoa duten espektro zabaleko botikak erabiltzen ditugu, horien artean lebetiracetamizanik gehien erabiltzen den tratamendua (57,58,60,61). Horien tolerantzia ezgaitasun intelektuala ez duten pertsonetik alderagarria da. Hasiera batean eraginkorrak izan badira ere, kasu gutxi batzuetan denborarekin eraginkortasuna galtzen joaten dira eta epilepsia miokloniko progresibo bihurtzen da. Kasu horietan krisi ez-kontrolatuak izateaz gain, maiz oreka- zein ibilera-arazoak garatzen dira (57).

AGa da gaur egun DSa duten pertsonen lehen heriotza-arrazoia eta badirudi epilepsia bera dela DSa duten pertsona helduetan bizi-itxaropena murrizteko beste arrazoietakoa bat, baita AGaren sintomarik ez dagoenean ere (5,10). Edonola ere, 40 urtetik haratago krisi epileptiko bat garatzeak (betiere eragile ez identifikagarriak egon ezean) AGaren fase sintomatikoa izateko % 80ko iragarpen-balio positiboa du (57,58). Askotan krisi epileptikoa da AGa diagnostikatzea ahalbidetzen duen lehen gertakaria, ezgaitasun larria edo sakona duten pertsonetan batez ere. Era berean, AGarekin loturik agertuz gero errepikatzeak arriskua handia denez (DSaren barnean izan edo ez), tratamendu antiepileptikoa hastea aholkugariada lehen krisi epileptiko baten ostean (betiere eragile identifikagarriak ez badago). Monoterapiaeta ahalik eta dosi txikiena erabiltzea komeni da, beharrezkoa bada dosia poliki-poliki eskalatuz (57).

## 2.7. Alzheimer-en gaixotasunarentzat tratamendua

AGaren tratamenduari dagokionez, ez dago tratamendu sendagarriarik. FDAk (*Food and Drug Administration* erakundeak) onartua dauka adukanumab-ekin tratamendua, baina ez EMAk (Europako Medikazio Agentziak). Badirudi horrek AGaren progresioa potentzialki alda dezakeela (biologikoki mesedea erakutsi du, sintomatologiari dagokionez zalantza gehiago daude) (62). Edonola ere, adukanumab-en baldintzazko onarpena ekarri duen saiakuntza klinikoak ez zuen DSa zuten pertsonen parte-hartzerik izan. Gauza bera gertatzen da gaur egun praktika klinikoan Agaren barnean erabiltzeko ditugun tratamendu sintomatikoekin ere, bai azetilcolinesterasan inhibitzaileekin (erribastigmina, donepezilo, galantamina) zein memantinarekin ere.

Praktika klinikoan oinarritutako adituen esperientzia dela medio, azetikolinesterasaren inhibitzaileak erabiltzea gomendatzen da DSaren barnean AGaren sintomak garatzen direnean. Horien erabilera fase prodromikoetatik abia liteke (63). Uste da sintomatologia afektiboa gutxitzen lagundu dezaketela (apatiaren zein antsietatearen inguruan mesedegarriak direlarik) eta arreta-maila apur bat hobetzeko mesedegarria izan daitekeela gaixotasunaren lehen faseetan (2,63). Era berean, gaixotasunaren fase sintomatiko osoan mantentzea aholkatzen da. Izan ere, badirudi tratamendu honekin jarraitzen duten pertsonak haluzinazio gutxiago izan ohi dituztela edo gutxienez eragin emozional gutxiago dituztela tratamenduarekin jarraituz gero. Gainera, fitxa teknikoan krisi epileptikoak pairatzeko arriskua aregotu dezaketela esan arren, ez dago halakoak ez emateko arrazoirik edo haien tratamendua eteteko beharrik krisi epileptikoak izanez gero. Gaur egun, badakigu praktika klinikoko esperientzia dela medio, ez dutela eragin zuzenik ez krisiak garatzeko arriskuan ez krisien maiztasunean (57,60). Aldiz, memantinaren kasuan, zeina AGaren fase aurreratuagoetan erabiltzen den, ez dago hain garbi DSaren barnean mesedea egin dezakeen kaltea baino handiagoa den. Sintoma neuropsikiatrikoetan izan dezakeen mesedearen eta krisi epileptikoen arriskuan eragin dezakeenaren inguruan ere zalantzak daude. Horregatik, ez da memantina erabiltzea aholkatzen DSaren barnean AGa garatzen bada (2).

Sintomatologia afektiboa, bai antsietatea zein apatia zein anhedonia, garatuz gero, ahal den neurrian benzodiazepinak erabiltzea ekidin behar da. Arrazoi ugari daude horretarako, besteak beste: 1) sintomatologia konfusionala eragin dezakete; 2) erorketa-arriskua gehitu; 3) haien erabilera bat-batean etenez gero krisi epileptikoak izateko arriskua aregotu, eta 4) apnea-hipopnearen sindromean negatiboki eragin dezakete (64,65). Ahal den neurrian tratamenduez-farmakologikoarekin saiatu behar da, baina posible ez balitz serotoninaren birkaptazioaren inhibitzaile selektiboa (SBIS) erabiltzea da aholkugarriena (2). Oraindik eta garrantzitsuagoa da antipsikotikoak ahalik eta gutxien erabiltzea. Izan ere, oso eragin negatiboa izan dezakete pertsonen autonomia funtzionalean, bai kognitiboki zein haien mugikortasunean. Ezinbestekoak baldin badira bakarrik erabili behar dira eta ahalik eta denbora-epe laburrenean. Guztietan tolerantzia-arazo gutxien eragiten duena ketiapina da, ahalik eta dosi baxuenean betiere (66,67).

Tratamendu sintomatikoaren barnean oso garrantzitsua da disfagiaren azterketa egitea. Disfagiaren susmoa izanez gero, ezinbestekoa da elikagaien testura aldatzea eta likidoen lodigarriak erabiltzea

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

(68). Izan ere, DSa duten pertsonen AGaren sintomak garatzen dituztenean disfagia goizago agertzen ondorioz pneumoniak (11,20,69).

DSa duten pertsonengan AGa eta haren barnean ageri diren osasun-arazoak goiz eta egoki diagnostikatu eta tratatu behar ditugu. Hori ahalbidetzen duten tresnak guztion eskuragarri jarri behar dira. Era horretara, bai gaixoen eta haien senitarteko zein zaintzaileen bizi-kalitatea hobetu ahal izango dugu. Era berean, AGaren fisiopatogenia ulertzen lagundu diezaguke DSaren kolektiboak, pertsona horiek genetikoki determinatutako AGa dutelako. Arrazoi horregatik, AGarentzat eraginkorrak izan litezkeen tratamenduak aztertzeke talde egokia da. Horrexegatik, DSa duten pertsonak ardatz hartuta, AGa eta haren barnean ageri diren osasun-arazoen jakintzan aurrerapausoak emateko garaia da.

#### 4. Eskerrak eta finantziaketa

---

Gipuzkoako Foru Aldundiak Miren Altunari 2022. urtean *La enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down, una nueva realidad sociosanitaria* izeneko proiektuari emandako laguntza eskertu nahi dugu.

#### 5. Erreferentziak.

---

1. McCarron M, McCallion P, Coppus A, Fortea J, Stemp S, Janicki M, et al. Supporting advanced dementia in people with Down syndrome and other intellectual disability: consensus statement of the International Summit on Intellectual Disability and Dementia. *J Intellect Disabil Res.* 2018 Uzt;62(7):617-24.
2. Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol.* 2021 Aza;20(11):930-942.
3. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, Sherman SL, Reeves RH. Down syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2020 Ots;6(1):9.
4. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med.* 2020 Eka;382(24):2344-52.
5. Iulita MF, Garzón Chavez D, Klitgaard Christensen M, Valle Tamayo N, Plana-Ripoll O, Rasmussen SA, Roqué Figuls M, Alcolea D, Videla L, Barroeta I, Benejam B, Altuna M, Padilla C, Pegueroles J, Fernandez S, Belbin O, Carmona-Iragui M, Blesa R, Lleó A, Bejanin A, Fortea J. Association of Alzheimer Disease With Life Expectancy in People With Down Syndrome. *JAMA Netw open.* 2022 Mai;5(5):e2212910.
6. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Dunne P, Carroll R, Mulryan N. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2017 Ira;61(9):843-52.
7. McCarron M, Gill M, McCallion P, Begley C. Health co-morbidities in ageing persons with Down syndrome and Alzheimer's dementia. *J Intellect Disabil Res.* 2005 Uzt;49(Pt 7):560-6.
8. Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, McLaughlin M, Gill M, Lawlor BA. Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001 Abe;16(12):1168-74.
9. Startin CM, D'Souza H, Ball G, Hamburg S, Hithersay R, Hughes KMO, Massand E, Karmiloff-Smith A, Thomas MSC; LonDownS Consortium, Strydom A. Health

- comorbidities and cognitive abilities across the lifespan in Down syndrome. *J Neurodev Disord*. 2020 Urt;12(1):4.
10. Hithersay R, Startin CM, Hamburg S, Mok KY, Hardy J, Fisher EMC, Tybulewicz VJ, Nizetic D, Strydom A. Association of Dementia With Mortality Among Adults With Down Syndrome Older Than 35 Years. *JAMA Neurol*. 2019 Ots;76(2):152-60.
  11. Cooper S-A, Allan L, Greenlaw N, McSkimming P, Jasilek A, Henderson A, McCowan C, Kinnear D, Melville C. Rates, causes, place and predictors of mortality in adults with intellectual disabilities with and without Down syndrome: cohort study with record linkage. *BMJ Open*. 2020 Mai;10(5):e036465.
  12. Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Barroeta I, Fernández S, Altuna M, Pegueroles J, Montal V, Valldenu S, Giménez S, González-Ortiz S, Muñoz L, Estellés T, Illán-Gala I, Belbin O, Camacho V, Wilson LR, Annus T, Osorio RS, Videla S, Lehmann S, Holland AJ, Alcolea D, Clarimón J, Zaman SH, Blesa R, Lleó A. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet (London, England)*. 2020 Eka;395(10242):1988-97.
  13. Gomez W, Morales R, Maracaja-Coutinho V, Parra V, Nassif M. Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein. *Aging (Albany NY)*. 2020 Urt;12(1):1011-33.
  14. Hithersay R, Hamburg S, Knight B, Strydom A. Cognitive decline and dementia in Down syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2017 Mar;30(2):102-7.
  15. Benejam B, Videla L, Vilaplana E, Barroeta I, Carmona-Iragui M, Altuna M, Valldenu S, Fernandez S, Giménez S, Iulita F, Garzón D, Bejanin A, Bartrés-Faz D, Videla S, Alcolea D, Blesa R, Lleó A, Fortea J. Diagnosis of prodromal and Alzheimer's disease dementia in adults with Down syndrome using neuropsychological tests. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit*. 2020;12(1).
  16. Aschenbrenner AJ, Baksh RA, Benejam B, Beresford-Webb JA, Coppus A, Fortea J, Handen BL, Hartley S, Head E, Jaeger J, Levin J, Loosli SV, Rebillat AS, Sacco S, Schmitt FA, Thurlow KE, Zaman S, Hassenstab J, Strydom A. Markers of early changes in cognition across cohorts of adults with Down syndrome at risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement (Amsterdam, Netherlands)*. 2021;13(1):e12184.
  17. Alcolea D, Clarimón J, Carmona-Iragui M, Illán-Gala I, Morenas-Rodríguez E, Barroeta I, Ribosa-Nogué R, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Videla L, Subirana A, Benejam B, Valldenu S, Fernández S, Estellés T, Altuna M, Santos-Santos M, García-Losada L, Bejanin A, Pegueroles J, Montal V, Vilaplana E, Belbin O, Dols-Icardo O, Sirisi S, Querol-Vilaseca M, Cervera-Carles L, Muñoz L, Núñez R, Torres S, Camacho MV, Carrió I, Giménez S, Delaby C, Rojas-García R, Turon-Sans J, Pagonabarraga J, Jiménez A, Blesa R, Fortea J, Lleó A. The Sant Pau Initiative on Neurodegeneration (SPIN) cohort: A data set for biomarker discovery and validation in neurodegenerative disorders. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. 2019;5.
  18. Beresford-Webb JA, Mak E, Grigorova M, Daffern SJ, Holland AJ, Zaman SH. Establishing diagnostic thresholds for Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: the Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

- with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX-DS). *BJPsych open*. 2021 Api;7(3):e79.
19. Esteba-Castillo S, Dalmau-Bueno A, Ribas-Vidal N, Vilà-Alsina M, Novell-Alsina R, García-Alba J. [Adaptation and validation of CAMDEX-DS (Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and others with intellectual disabilities) in Spanish population with intellectual disabilities]. *Rev Neurol*. 2013 Urr;57(8):337-46.
  20. Evenhuis HM. Further evaluation of the Dementia Questionnaire for Persons with Mental Retardation (DMR). *J Intellect Disabil Res*. 1996 Abu;40 ( Pt 4):369-73.
  21. Fonseca LM, Mattar GP, Haddad GG, Burduli E, McPherson SM, Guilhoto LM de FF, Yassuda MS, Busatto GF, Bottino CMC, Hoexter MQ, Chaytor NS. Neuropsychiatric Symptoms of Alzheimer's Disease in Down Syndrome and Its Impact on Caregiver Distress. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(1):137-54.
  22. Santoro JD, Pagarkar D, Chu DT, Rosso M, Paulsen KC, Levitt P, Rafii MS. Neurologic complications of Down syndrome: a systematic review. *J Neurol*. 2021 Abe;268(12):4495-509.
  23. Dekker AD, Ulgiati AM, Groen H, Boxelaar VA, Sacco S, Falquero S, Carfi A, di Paola A, Benejam B, Valldeneu S, Fopma R, Oosterik M, Hermelink M, Beugelsdijk G, Schippers M, Henstra H, Scholten-Kuiper M, Willink-Vos J, de Ruiters L, Willems L, Loonstra-de Jong A, Coppus AMW, Tollenaere M, Fortea J, Onder G, Rebillat AS, Van Dam D, De Deyn PP. The Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Down Syndrome Scale (BPSD-DS II): Optimization and Further Validation. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(4):1505-27.
  24. Dekker AD, Strydom A, Coppus AMW, Nizetic D, Vermeiren Y, Naudé PJW, Van Dam D, Potier MC, Fortea J, De Deyn PP. Behavioural and psychological symptoms of dementia in Down syndrome: Early indicators of clinical Alzheimer's disease? *Cortex*. 2015 Abe;73:36-61.
  25. Sinai A, Mokrysz C, Bernal J, Bohnen I, Bonell S, Courtenay K, Dodd K, Gazizova D, Hassiotis A, Hillier R, McBrien J, McCarthy J, Mukherji K, Naeem A, Perez-Achiaga N, Rantell K, Sharma V, Thomas D, Walker Z, Whitham S, Strydom A. Predictors of Age of Diagnosis and Survival of Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(2):717-28.
  26. Snyder HM, Bain LJ, Brickman AM, Carrillo MC, Esbensen AJ, Espinosa JM, Fernandez F, Fortea J, Hartley SL, Head E, Hendrix J, Kishnani PS, Lai F, Lao P, Lemere C, Mobley W, Mufson EJ, Potter H, Zaman SH, Granholm AC, Rosas HD, Strydom A, Whitten MS, Rafii MS. Further understanding the connection between Alzheimer's disease and Down syndrome. *Alzheimers Dement*. 2020 Uzt;16(7):1065-77.
  27. Bejanin A, Iulita MF, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Barroeta I, Fernandez S, Altuna M, Pegueroles J, Montal V, Valldeneu S, Giménez S, González-Ortiz S, Muñoz L, Padilla C, Aranha MR, Estellés T, Illán-Gala I, Belbin O, Camacho V, Wilson LR, Annus T, Osorio RS, Videla S, Lehmann S, Holland AJ, Zetterberg H, Blennow K, Alcolea D, Clarimon J, Zaman SH, Blesa R, Lleó A, Fortea J. Association of



- Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 Allele With Clinical and Multimodal Biomarker Changes of Alzheimer Disease in Adults With Down Syndrome. *JAMA Neurol.* 2021 Abu;78(8):937-47.
28. D'Souza H, Mason L, Mok KY, Startin CM, Hamburg S, Hithersay R, Baksh RA, Hardy J, Strydom A, Thomas MSC; London Down Syndrome (LonDownS) Consortium. Differential Associations of Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 Genotype With Attentional Abilities Across the Life Span of Individuals With Down Syndrome. *JAMA Netw open.* 2020 Ira;3(9):e2018221.
  29. Reppermund S, Srasuebkul P, Dean K, Trollor JN. Factors associated with death in people with intellectual disability. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2020 Mai;33(3):420-9.
  30. Real de Asua D, Mayer MA, Ortega MDC, Borrel JM, Bermejo TJ, González-Lamuño D, Manso C, Moldenhauer F, Carmona-Iragui M, Hüls A, Sherman SL, Strydom A, de la Torre R, Dierssen M. Comparison of COVID-19 and Non-COVID-19 Pneumonia in Down Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Abu 23;10(16):3748.
  31. Hüls A, Costa ACS, Dierssen M, Baksh RA, Bargagna S, Baumer NT, Brandão AC, Carfi A, Carmona-Iragui M, Chicoine BA, Ghosh S, Lakhanpaul M, Manso C, Mayer MA, Ortega MDC, de Asua DR, Rebillat AS, Russell LA, Sgandurra G, Valentini D, Sherman SL, Strydom A; T21RS COVID-19 Initiative. Medical vulnerability of individuals with Down syndrome to severe COVID-19-data from the Trisomy 21 Research Society and the UK ISARIC4C survey. *EClinicalMedicine.* 2021 Mar;33:100769.
  32. Abrahamson EE, Head E, Lott IT, Handen BL, Mufson EJ, Christian BT, Klunk WE, Ikonovic MD. Neuropathological correlates of amyloid PET imaging in Down syndrome. *Dev Neurobiol.* 2019 Uzt;79(7):750-66.
  33. Zammit MD, Tudorascu DL, Laymon CM, Hartley SL, Zaman SH, Ances BM, Johnson SC, Stone CK, Mathis CA, Klunk WE, Cohen AD, Handen BL, Christian BT. PET measurement of longitudinal amyloid load identifies the earliest stages of amyloid-beta accumulation during Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Neuroimage.* 2021 Mar;228:117728.
  34. Carmona-Iragui M, Santos T, Videla S, Fernández S, Benejam B, Videla L, Alcolea D, Blennow K, Blesa R, Lleó A, Fortea J. Feasibility of Lumbar Puncture in the Study of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease in Subjects with Down Syndrome. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(4):1489-96.
  35. Lemoine L, Ledreux A, Mufson EJ, Perez SE, Simic G, Doran E, Lott I, Carroll S, Bharani K, Thomas S, Gilmore A, Hamlett ED, Nordberg A, Granholm AC. Regional binding of tau and amyloid PET tracers in Down syndrome autopsy brain tissue. *Mol Neurodegener.* 2020 Aza;15(1):68.
  36. Fortea J, Carmona-Iragui M, Benejam B, Fernández S, Videla L, Barroeta I, Alcolea D, Pegueroles J, Muñoz L, Belbin O, de Leon MJ, Maceski AM, Hirtz C, Clarimón J, Videla S, Delaby C, Lehmann S, Blesa R, Lleó A. Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2018 Urr;17(10):860-9.

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

37. Neale N, Padilla C, Fonseca LM, Holland T, Zaman S. Neuroimaging and other modalities to assess Alzheimer's disease in Down syndrome. *NeuroImage Clin.* 2018;17:263-71.
38. Padilla C, Montal V, Walpert MJ, Hong YT, Fryer TD, Coles JP, Aigbirhio FI, Hartley SL, Cohen AD, Tudorascu DL, Christian BT, Handen BL, Klunk WE, Holland AJ, Zaman SH. Cortical atrophy and amyloid and tau deposition in Down syndrome: A longitudinal study. *Alzheimer's Dement (Amsterdam, Netherlands).* 2022;14(1):e12288.
39. Carmona-Iragui M, Videla L, Lleó A, Fortea J. Down syndrome, Alzheimer disease, and cerebral amyloid angiopathy: The complex triangle of brain amyloidosis. *Dev Neurobiol.* 2019 Uzt;79(7):716-37.
40. Aranha MR, Fortea J, Carmona-Iragui M. Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation in Down Syndrome-Related Alzheimer Disease. *Neurology.* 2022 Api 25:10.1212/WNL.0000000000200704.
41. Carmona-Iragui M, Balasa M, Benejam B, Alcolea D, Fernández S, Videla L, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Morenas-Rodríguez E, Ribosa-Nogué R, Illán-Gala I, Gonzalez-Ortiz S, Clarimón J, Schmitt F, Powell DK, Bosch B, Lladó A, Rafii MS, Head E, Molinuevo JL, Blesa R, Videla S, Lleó A, Sánchez-Valle R, Fortea J. Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2017 Aza;13(11):1251-60.
42. Montal V, Barroeta I, Bejanin A, Pegueroles J, Carmona-Iragui M, Altuna M, Benejam B, Videla L, Fernández S, Padilla C, Aranha MR, Iulita MF, Vidal-Piñeiro D, Alcolea D, Blesa R, Lleó A, Fortea J; Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative. Metabolite Signature of Alzheimer's Disease in Adults with Down Syndrome. *Ann Neurol.* 2021 Ira;90(3):407-16.
43. Lleó A, Zetterberg H, Pegueroles J, Karikari TK, Carmona-Iragui M, Ashton NJ, Montal V, Barroeta I, Lantero-Rodríguez J, Videla L, Altuna M, Benejam B, Fernandez S, Valldeneu S, Garzón D, Bejanin A, Iulita MF, Camacho V, Medrano-Martorell S, Belbin O, Clarimon J, Lehmann S, Alcolea D, Blesa R, Blennow K, Fortea J. Phosphorylated tau181 in plasma as a potential biomarker for Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Nat Commun.* 2021 Uzt;12(1):4304.
44. Carmona-Iragui M, Alcolea D, Barroeta I, Videla L, Muñoz L, Van Pelt KL, Schmitt FA, Lightner DD, Koehl LM, Jicha G, Sacco S, Mircher C, Pape SE, Hithersay R, Clare ICH, Holland AJ, Nübling G, Levin J, Zaman SH, Strydom A, Rebillat AS, Head E, Blesa R, Lleó A, Fortea J. Diagnostic and prognostic performance and longitudinal changes in plasma neurofilament light chain concentrations in adults with Down syndrome: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2021 Abu;20(8):605-14.
45. Alhajraf F, Ness D, Hye A, Strydom A. Plasma amyloid and tau as dementia biomarkers in Down syndrome: Systematic review and meta-analyses. *Dev Neurobiol.* 2019 Uzt;79(7):684-98.
46. Montoliu-Gaya L, Strydom A, Blennow K, Zetterberg H, Ashton NJ. Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Abu;10(16).

47. Bayen E, Possin KL, Chen Y, Cleret de Langavant L, Yaffe K. Prevalence of Aging, Dementia, and Multimorbidity in Older Adults With Down Syndrome. *JAMA Neurol.* 2018 Aza;75(11):1399-406.
48. Real de Asua D, Quero M, Moldenhauer F, Suarez C. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *Eur J Intern Med.* 2015 Uzt;26(6):385-91.
49. Picciotti PM, Carfi A, Anzivino R, Paludetti G, Conti G, Brandi V, Bernabei R, Onder G. Audiologic Assessment in Adults With Down Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2017 Uzt;122(4):333-41.
50. de Gonzalo-Calvo D, Barroeta I, Nan MN, Rives J, Garzón D, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Fernández S, Altuna M, Valldeneu S, Blesa R, Lleó A, Blanco-Vaca F, Fortea J, Tondo M. Evaluation of biochemical and hematological parameters in adults with Down syndrome. *Sci Rep.* 2020 Abu;10(1):13755.
51. Lai F, Mercaldo ND, Wang CM, Hersch MS, Hersch GG, Rosas HD. Association between Hypothyroidism Onset and Alzheimer Disease Onset in Adults with Down Syndrome. *Brain Sci.* 2021 Ira;11(9).
52. Hermans H, Evenhuis HM. Multimorbidity in older adults with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil.* 2014 Api;35(4):776-83.
53. Giménez S, Videla L, Romero S, Benejam B, Clos S, Fernández S, Martínez M, Carmona-Iragui M, Antonijoan RM, Mayos M, Fortuna A, Peñacoba P, Plaza V, Osorio RS, Sharma RA, Bardés I, Rebillat AS, Lleó A, Blesa R, Videla S, Fortea J. Prevalence of Sleep Disorders in Adults With Down Syndrome: A Comparative Study of Self-Reported, Actigraphic, and Polysomnographic Findings. *J Clin sleep Med.* 2018 Urr;14(10):1725-33.
54. Giménez S, Altuna M, Blessing E, Osorio RM, Fortea J. Sleep Disorders in Adults with Down Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Uzt;10(14).
55. Giménez S, Farre A, Morente F, Videla L, Gutiérrez M, Clos S, Fernández A, Blanco M, Altuna M, Pegueroles J, Asensio A, Benejam B, Batista M, Barroeta I, Fortuna A, Fortea J, Mayos M. Feasibility and Long-Term Compliance to Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Adults With Down Syndrome, a Genetic Form of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2022;16:838412.
56. Gholipour T, Mitchell S, Sarkis RA, Chemali Z. The clinical and neurobehavioral course of Down syndrome and dementia with or without new-onset epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017 Mar;68:11-6.
57. Altuna M, Giménez S, Fortea J. Epilepsy in Down Syndrome: A Highly Prevalent Comorbidity. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine.* 2021.
58. Aller-Alvarez JS, Menendez-Gonzalez M, Ribacoba-Montero R, Salvado M, Vega V, Suarez-Moro R, Sueiras M, Toledo M, Salas-Puig J, Álvarez-Sabin J. Myoclonic epilepsy in Down syndrome and Alzheimer disease. *Neurologia.* 2017 Mar;32(2):69-73.
59. d'Orsi G, Specchio LM. Progressive myoclonus epilepsy in Down syndrome patients with dementia. *J Neurol.* 2014 Abu;261(8):1584-97.

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

60. Altuna M, Olmedo-Saura G, Carmona-Iragui M, Fortea J. Mechanisms Involved in Epileptogenesis in Alzheimer's Disease and Their Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2022 Api;23(8).
61. Sangani M, Shahid A, Amina S, Koubeissi M. Improvement of myoclonic epilepsy in Down syndrome treated with levetiracetam. *Epileptic Disord.* 2010 Eka;12(2):151-4.
62. Dhillon S. Aducanumab: First Approval. *Drugs.* 2021 Abu;81(12):1437-43.
63. Eady N, Sheehan R, Rantell K, Sinai A, Bernal J, Bohnen I, Courtenay K, Dodd K, Gazizova D, Hassiotis A, Hillier R, McBrien J, Mukherji K, Naeem A, Perez-Achiaga N, Sharma V, Thomas D, Walker Z, McCarthy J, Strydom A. Impact of cholinesterase inhibitors or memantine on survival in adults with Down syndrome and dementia: clinical cohort study. *Br J Psychiatry.* 2018 Mar;212(3):155-60.
64. Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, Busquets O, Cano A, Manzine PR, Beas-Zarate C, Castro-Torres RD, García ML, Bulló M, Auladell C, Folch J, Camins A. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020 Urt 8;11:344.
65. Borda MG, Jaramillo-Jimenez A, Oesterhus R, Santacruz JM, Tovar-Rios DA, Soennesyn H, et al. Benzodiazepines and antidepressants: Effects on cognitive and functional decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021 Eka;36(6):917-25.
66. Oh ES, Rosenberg PB, Rattinger GB, Stuart EA, Lyketsos CG, Leoutsakos J-MS. Psychotropic Medication and Cognitive, Functional, and Neuropsychiatric Outcomes in Alzheimer's Disease (AD). *J Am Geriatr Soc.* 2021 Api;69(4):955-63.
67. Deutsch SI, Burket JA. Psychotropic medication use for adults and older adults with intellectual disability; selective review, recommendations and future directions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021 Urt;104:110017.
68. Lazenby T. The impact of aging on eating, drinking, and swallowing function in people with Down's syndrome. *Dysphagia.* 2008 Mar;23(1):88-97.
69. Esbensen AJ, Seltzer MM, Greenberg JS. Factors predicting mortality in midlife adults with and without Down syndrome living with family. *J Intellect Disabil Res.* 2007 Abe;51(Pt 12):1039-50.

## Zelula amen garrantzia gainbehera neurodegeneratiboan, minbizian eta ehunen birsorkuntzan

### *The importance of stem cells in neurodegeneration, cancer and tissue regeneration*

Patricia García-Gallastegi<sup>1</sup>, Janire Urrutia<sup>1</sup>, Igor Irastorza<sup>2</sup>, Jon Luzuriaga<sup>1</sup>, Miren Revuelta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Fisiologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU)*

<sup>2</sup> *Zelulen Biologia eta Histologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU)*

*patricia.garcia@ehu.eus*

#### Laburpena

---

Minbizia, neurodegenerazioa eta ehun-ingeniaritza, gaur egungo biomedikuntzako gairik jorratuenak dira. Zein baino zein garrantzitsuagoak dira pazientearen ongizatea handitu eta zama ekonomiko eta soziala gutxitzeko. Baina zein da hiru alor horiek elkar ditzakeen puntu amankomuna? Hiru patologien ikerkuntzan jauzi kualitatiboa eragin dezakeen elementua, zelula amen erabilera alegia.

Zelula amak desberdindu gabeko zelulak dira, autoberritzeko eta zelula-leinu anitzetarantz desberdintzeko gai direnak. Zelula ama helduak, enbrionarioak ez bezala, gizaki helduen ehunetako nitxo ezberdinetan kokatzen dira eta berritze-tasa txikia dute; izan ere, G0 aldian mantentzen dira eta soilik egoera zehaztuetan aktibatzen edo desberdintzen dira.

Orotara, berrikuspen honek zelula amek egoera desberdinetan izango duten inpaktuaren isla bat izan nahi du. Lan honen helburua izan da zelula ama helduen rol ezberdinak aztertzea, gaixotasun neurodegeneratiboetan, minbizian eta ehun kaltetuen birsorkuntzan duten papera aztertuz eta terapia zelularrean duten garrantzia aipatuz.

Gako-hitzak: Zelula ama, minbizia, birsorkuntza, ehun-ingeniaritza

#### Abstract

---

*Nowadays, cancer, neurodegeneration and tissue engineering are the most frequent topics in biomedicine. Each one more and more important to increase patient welfare and decrease the economic and social burden. However, what do these three areas have in common? One element that can bring about a qualitative leap in the study of the three pathologies is the use of stem cells.*

*Stem cells are non-differentiated cells that are capable of self-renewal and differentiation into multiple cell lines. Adult stem cells, unlike embryonic ones, are located in different niches in adult human tissues and have a low renewal rate because they maintain in G0 stage and are only activated or differentiated under specific situations.*

*Overall, this review is intended to be a reflection of the impact that stem cells will have on the different situations that most concern society today. The aim of this work was to study the different*

Patricia García-Gallastegi, Janire Urrutia, Igor Irastorza, Jon Luzuriaga, Miren Revuelta

*roles of adult stem cells, examining their role in neurodegenerative diseases, cancer and regeneration of damaged tissues, as well as their importance in cell therapy.*

*Keywords: stem cells, cancer, regeneration, tissue engineering.*

Bidalia: 22/07/11

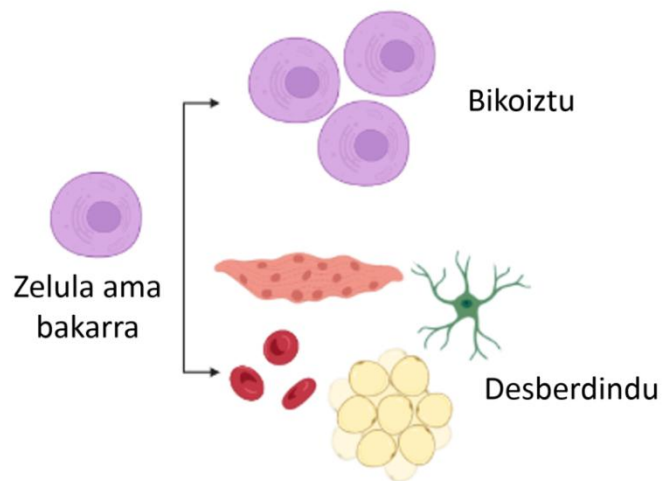
Onartua: 22/12/02

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2023.484>

## 1. Sarrera

Zelula amak organo eta ehunen birsorkuntzaz eta garapenaz arduratzen dira, funtzio garrantzitsua edukiz bizitzako zenbait fasetan. Zelula horiek desberdinu gabeak dira eta autoberritzeko eta zelula-leinu anitzetarantz desberdintzeko gai dira (1,2). Morulatik eratorritako enbrioi-zelula amak totipotenteak dira. Hau da, organismo bateko zelula mota guztietan desberdintzeko gaitasuna dute eta indibiduo osoa ere sor dezakete (3,4). Aldiz, blastozitotik eratorritako enbrioi-zelula amak pluripotenteak dira eta edozein zelula motatan desberdinu daitezke, plazentako zeluletan izan ezik (2). Horrela, enbrioi-garapenaren hasieran, zelula horiek bikoiztu egiten dira 3 hozi-geruzak (ektodermo, mesodermo eta endodermo geruzak) sortzeko. Garapenean zehar, geruza bakoitzetik zelula ama berriak sortzen dira organo eta ehunen formazioa bideratzeko. Zelula horiek multipotenteak dira, beraz zelula espezializatuen mota mugatu batean soilik desberdinu daitezke (5). Hortaz, endodermotik digestio- eta arnas aparatua sortuko dira; mesodermotik muskuluak, ehun konektiboa, hezurak, dermisa, odol-zelulak... eratuko dira eta ektodermotik nerbio-sistema, epidermisa, ilea, begiak eta azakalak bezalako ehunak eratuko dira (6). Ehunen garapena bideratuta dagoenean, zelula amek aldaketak pairatzen dituzte helduaroan ehunen mantentze eta birsortzean parte hartuz (7).

### 1. irudia. Zelula ama pluripotente baten patua.



Zelula ama bat bere gain bikoiztu daiteke zelula ama pluripotente gehiago sortuz edo leinu mota konkretu bateko zelula ama multipotenteetan desberdinu daiteke.

Leinu horretako zelula multipotente horiek zelula mota desberdinak sor ditzakete. Adibidez, garuneko zelula ama multipotenteak garuneko zelula mota ezberdinak sortuko ditu (neurona eta glia zelulak); zelula ama hematopoiotikoak odol-leinuko zelulak sortuko ditu (eritrozitoak, leukozitoak...).

Ehun helduetan zelula ama helduak beren bizi-zikloari jarraituz zatitzen dira, leinu berezietako zelula berriak sortuz. Horiek, enbrioi-zelula amak ez bezala, multipotenteak dira eta ez dira gai hainbat zelula motatan desberdintzeko (8). Horrela, organismoak zelula horiek erabiltzen ditu kaltetuta

dagoen ehun bat berritzeko. Alabaina, berriztapen-tasa hau mugatua da eta indibiduoaren adina aurrera doan heinean zelula horien gaitasuna murrizten doa. Zelula ama helduak, enbrionarioak ez bezala, gizaki helduen ehunetako nitxo ezberdinetan kokatzen dira eta berritze-tasa txikia dute; izan ere, G0 aldian mantentzen dira eta soilik estres-egoera konkretuetan aktibatuta edo desberdintzen dira (1. irudia) (9).

## 2. Garuneko zelula amak

---

Urteetan zehar, zelula ama neuronalak garapeneko momentu zehatzetan soilik zeudela uste zen. Baina zelula hauek helduaroan ere agertzen direla eta neurona eta glia zelulak sortzeko gaitasuna dutela ikusi da (10). Hau da, neurogenesisia burutzeko gaitasuna dutela.

Neurogenesisia garuneko nitxo espezifikoetan gertatzen dela ikusi da, hala nola bentrikulu azpiko nitxoan eta hipokanpoko granulu azpiko gunean. Lehenengo kasuan, nitxo horretatik sortzen diren neuronak estuki loturik daude usaimenarekin, eta hipokanpoko granulu azpiko zelula amak sortzen dituzten neuronak, berriz, ikasteko gaitasunarekin eta oroimenarekin erlazionatzen dira (11,12).

Esan bezala, karraskarrietan neurogenesisia etapa helduetan gertatzen dela baieztatu da, baina gizakietan, nahiz eta argi dagoen neurogenesisia egon badagoela, oraindik ez dago argi zein adinera arte gerta daitekeen neurona eta glia zelula berrien sorrera hau. Ikerketa ezberdinek iritzi kontrajarriak dituzte honi buruz, adinaren menpekoea eta nitxo menpekoea dela baitirudi. Neurogenesisia 7-13 urte bitartera arte gertatzen dela ikusi da, baina 18-77 urte bitartean zalantza handiagoak daude (13,14).

Gizakiaren garunean egindako azken ikerketek adierazten dute (10) hipokanpoko granulu azpiko eremuan behintzat neurogenesi zerbait gertatzen dela. Gainera, ikertzaile horiek ikusi dute zelula ama neuronalek berezkoa duten ugartze-gaitasunaren gutxitzea gertatzen dela hipokanpoa kaltetzen duten hainbat gaixotasun neurodegeneratibotan, hala nola alboko esklerosi amiotrofikoa (AEA), Huntington edo Parkinsonen gaixotasunetan. Hori gertatzen da zelula hauek G0 fasean gelditzen direlako (10), neurona eta glia zelulen berritzea gutxituz.

Garuneko zelula amen desberdintzapenean geroz eta garrantzi handiagoa hartzen doaz neurotrofina deritzen proteinak; izan ere, prozesu ezberdinetan eragiten dute, hala nola zelulen desberdintzapenean. Neurotrofina horien artean nerbio-sistemaren hazkundera eragin dezaketen proteina batzuk aurki ditzakegu; hazkunde-faktore neurotrofikoak (neurotrophic growth factor, NGF) edo garunetik datorren hazkunde-faktorea (brain derived neurotrophic factor, BDNF), adibidez (15).

Gaixotasun neurodegeneratiboei aurre egiteko estrategiak diseinatzeari dagokionez ikertzaileek urte asko daramatzate tratamendu desberdinen atzetik. Izan ere, gaixotasun hauek pairatzen dituzten pazienteek eta beren ahaideek jasan behar dituzten zama ekonomiko eta sozialak handiak dira.

Asko izan dira gaixotasun neurodegeneratiboei aurre egiteko farmakoetan oinarrituta sortu diren tratamendu eta farmakoak. Ezagunenak, levodopa Parkinson gaixotasunean (PD) (16) eta tetrabezina, dopamina gutxitzaila, Huntington gaixotasunean (HD) dira (17). Terapia horiek gaixotasunaren sintomatologia era eraginkorrean baretzea lortu badute ere, ez dira nahikoak izan patologia guztiz sendatzeko ezta mindutako ehuna berritzatzeko ere. Gaur egun, zelula amen desberdintzapen-gaitasunak; BDNF, GDNF, NT3 eta NGF neurotrofinen ekoizpenak; eta erakutsi duten immunomodulazio-ahalmenak zelula motarik aproposena bilakatzen ditu zelula ama helduak neuroendekapen-gaixotasunei aurre egiteko. Enbrioletatik lortutako burmuineko zelula amak erabili izan badira ere, horien erabilerak dakartzan buruhauste etikoak ekidin nahian, zelula ama helduak zein zelula somatiko desberdinetatik eratorritako zelula ama bideratuak (iPSCs) erabiltzea da aproposena (18). Horren harira, zelula amak, PD/HD ikertzeko erabilitako animalietan (19,20)

Patricia García-Gallastegi, Janire Urrutia, Igor Irastorza, Jon Luzuriaga, Miren Revuelta

erabiltzeaz gain, giza entsegu klinikoetan ere izan dira erabiliak. Horrela, 2018an, lehenengo aldiz sartu ziren iPSCetatik eratorritako neurona dopaminergiko aitzindariak PDa pairatzen zuen paziente baten putamenean (21). Gaixotasuna guztiz sendatzea lortu ez bazuten ere, emaitza itxaropentsuak lortu ziren, zelulen isolamendu, hazkunde, txertatze eta segurtasunari dagokionez.

Beraz, garrantzitsua da zelula ama neuronal hauen funtzioa ondo ezagutzea, zahartzaroak berak edo beste gaixotasun neurodegeneratiboek dakartzaten zelula hauen agortzeak dituen ondorio kognitiboak ekidin edo leundu ahal izateko.

### 3. Minbizi-zelula amak

Zelulen ziklo zelularra oso erregulatuta dago bai garapena bai eta birsortzea modu antolatu batean gertatzeko. Dena den, batzuetan kontrolatu gabeko zelulen ugaritzea gertatzen da, minbizia sortuz. Minbiziaren aurkako tratamenduekin zelulen zatiketa inhibitzen da, baina badaude minbizi-kasu batzuk ez diotenak tratamendu kimikoari (kimioterapia) erantzuten, bertan dauden minbizi-zelula amek erresistentzia erakusten baitute (22). Horretarako hainbat mekanismo garatu dituzte. Minbizi-zelulak zitotoxikoak diren hainbat farmakoren aurka erresistente bilakatzen dira farmakoaren kanporanzko fluxua handituz ABC deituriko garraiatzaileen bidez. Bestalde, ikusi da aldehido deshidrogenasaren aktibitatea areagotuta dutela, zitotoxikoak diren konposatuak kanporatzeko mekanismoa. Biziraupenarekin lotutako seinalizazio-bideetan parte hartzen duten zenbait proteinen gainregulazioa erakusten dute. Horrez gain, zelula horiek metabolismoa aldatuta dute, gehienbat glukolisia erabiltzen baitute energia lortzeko. Tumorearen mikroinguruneak eta zelula barneko estimuluek erresistentzia erakusten duten zelula horiek kieszente bihurtzen laguntzen dute zelula-zikloa geraraziz eta hipoxia eta inflamazio-sareak sortzen ere lagundu dezakete. DNA erreparatzeko mekanismoak ere areagotuta eduki ditzakete tratamenduaren ondoriozko DNA kalteak erreparatzeko, eta mekanismo antiapoptotikoak ere areagotuta dituzte (22).

Tumoreak, histologikoki, heterogeneoak dira, nahiz eta jatorriz zelula bakar batetik eratorriak izan (22). Heterogeneotasun hori hierarkiaren hipotesiaren bitartez azal daiteke. Horren arabera, tumorea zelula-populazio desberdinez osatuta dago, horien artean zelula amak aurkitzen direlarik (23). Minbizi-zelula amaren teoriak dio tumoreen hazkundera ezkutuan eta kopuru txikian dauden zelula amek elikatzen dutela (24).

Zelula horiek zenbait ezaugarri komun dituzte ohiko enbrioi-zelula amekin, hala nola ugaritzeko eta beren burua berritzeko gaitasuna (25); horiek dira, zehazki, tumorea bere heterogeneotasun guztiarekin birsortzeko gaitasunaren arduradunak (23). Hortaz, minbizi-zelula guztiek ez dute tumore berriak sortzeko gaitasun bera. Heterogeneotasun hori, hain zuzen, tumorea hedatzeko eta metastasiak sortzeko gaitasuna eskaintzen duen ezaugarria da. Heterogeneotasun hori gertatzen den etengabeko mutagenesiaz gain, tumore batzuk minbizi-zelula ametatik sortzen direlako agertzen da. Litekeena da minbizi-zelula ama horiek zelula-ama normalen autoberritzea desregulatzen duten mutazioetatik sortzea(22).

Minbizi-zelula amaren existentziaren lehen ebidentzia 1990eko hamarkadan burututako leuzemia mieloide akutuari (LMA) buruzko ikerketetan identifikatu zen. Hamarkada bat geroago, bularreko minbizian aurkitu ziren, zelula amen kontzeptua tumore solidoetara hedatuz. Gaur egun, zelula amak zenbait tumore solidoetan identifikatu dira, haien artean kolon eta ondesteko minbizian (26).

Aurkikuntza horren ostean, ikerketa askok minbizi-zelula ametan jarri dute arreta. Izan ere, zelula horiek tumoreak sortzeko gaitasun altua aurkezteaz gain, minbizia tratatzeko ohiko farmakoen aurreko erresistentzia garatu dezakete, hala nola kimioterapia eta erradioterapiaren aurreko erresistentzia (23). Ehun heldu osasuntsuetan zelulak normaltasunez berritzen dira, zelula ama endogenoak aktibatu eta ugaltzearen mende dagoen bezala, tumore gaiztoetan zelulak berritzea tumore-zelula amak aktibatzearen mende dago (27). Teoria horrek behaketa klinikoak azaltzen ditu, hala nola hasieran arrakastatsua izan den terapia baten ondoren gertatutako pazienteen errejidiba, eta tumore-latentzia eta metastasiaren fenomenoak (28). Erresistentzia horren garapena, besteak



beste, ABC (ATP-binding cassette) garraiatzaileei esker gertatzen da (29), baita DNA konpontzeko mekanismo eta proteina antiapoptotikoak edukitzeagatik ere (25). Hori dela eta, zelula amen aurka bideratutako terapia berrien beharra agerian gelditzen da.

Gaixotasun neurodegeneratiboen kasuan gertatzen denaren kontra, minbiziaren aurkako terapiak diseinatzeko orduan ez dira zelula amak erabiliko, tumoreen parte diren minbizi-zelula amei egin beharko zaie eraso ordea. Horrela, zelula ama guztien (tumoral zein osasuntsuen) amankomunak diren ezaugarriak hartu behar dira kontuan minbizi-zelula amekin amaitzeko. Besteak beste Sox9, Sox2, Oct4 eta Nanog genea markatzaileak erabil daitezke minbizi-zelula amak identifikatzeko (30). Gainera, beren hazkunde-ratio zein desberdintzapen-ahalmena modulatzan duten Notch, Wnt eta Sonic Hedgehog (SHH) seinalizazio-bideei eraginez zelulen biziraupen eta patua kontrola daitezke. Esate baterako, pankreako intsublastoma minbizietan Notch bidea inhibitzean minbizi-zelula amen erresistentzia eta biziraupena txikitzen dela publikatu izan da (31). Ildo beretik, Notch bidea eta Sonic Hedgehog bidearekin gurutzatzen den WNT/ $\beta$ -Katenina bideak ere garrantzi azpimarragarria dauka minbizi-zelula amen erresistentzia-ahalmenean (32). Lehen aipatu bezala, SHH bidea zelula amen autoberritze-prozesuarekin dago lotuta, eta, ondorioz, minbizi-zelula amen hazkunde-seinalizazioetan ere garrantzitsua izango zela espero zitekeen. Horrela, tiroide minbizi anaplastikoaren minbizi-zelula ametan SHH bidea isilaraziz haien autoberritze-ahalmena txikitzea eta erradiazioarekiko sentibilitatea handitzea lortu da (33, 34).

Ondorioz, minbizi-zelula amen eta tumorigenesiaren teoriaren arabera, ikuspeirik onartuena da minbizi-zelula amen jatorriak zelula ama heldu multipotente arruntekin lotura estua duela. Zelula ama heldu horiek eraldaketa-prozesu batean sartzen dira, mutazio genetikoaren efektu konbinatuaren eta nitxo zelularraren perturbazioaren ondorioz. Beraz, zelula mota desberdinen portaera ulertzeko, ehun heldu osasuntsuetako zelula ama espezifikoek nola jokatzen duten jakitea egoera espezifikoetan homeostiaren galera nola gertatzen den ezagutzea bezain garrantzitsua da.

#### **4. Zelula amak ehun-ingeniaritzan**

---

Ehun-ingeniaritza honela definitu zen 1988an National Science Foundation tailerrean: “Ingeniaritza eta bizitza-zientzien printzipioak eta metodoak aplikatuz, ugaztunen ehunen funtzioa ulertu, mantendu, berreskuratu eta hobetzeko ordeko biologikoak ikertu eta garatuko dituen zientziaren arloa”. Ehun-ingeniaritza diziplina anitzeko arlo erlatiboki berria da, eta medikuntza kliniko, materien zientzia, ingeniaritza mekaniko eta genetika bezalako diziplinak elkarrekin lotzen ditu (35). Ehun-ingeniaritzak mintu edo galdutako ehun-funtzioen berreskurapena planteatzen du hiru dimentsioko aldamiotan zelula amak eta hazkunde-faktoreak ereinez (36). Horri “ehun-ingeniaritza hirukote” deritza eta biorreaktoreetan konfiguratu izan daiteke ingurumen kontrolatua (37,38).

Mindutako ehun edo organismoa mantendu, berreskuratu edo hobetzea da ehun-ingeniaritzaren helburu nagusia. Ehunek beren ezaugarri espezifikoak dituzte eta haien birmoldaketa natural, birsorkuntza eta autokonponketako gaitasunak kontuan eduki beharreko ezaugarri garrantzitsuak dira material berrien sorreran. Material berrien ikerketaren helburu nagusietako bat material bateragarriak sortzea da, zeinek zelulei birsorkuntza-seinaleak horni diezazkiekete. Horrez gain, ehun-ingeniaritza, ingurumen fisiologikoaren antzeko ezaugarriak dituzten material biomimetikoen aurkikuntzara bideratua dago, zelulen ugaltze, atxikidura eta desberdintzapena hobetzeko asmoz (39).

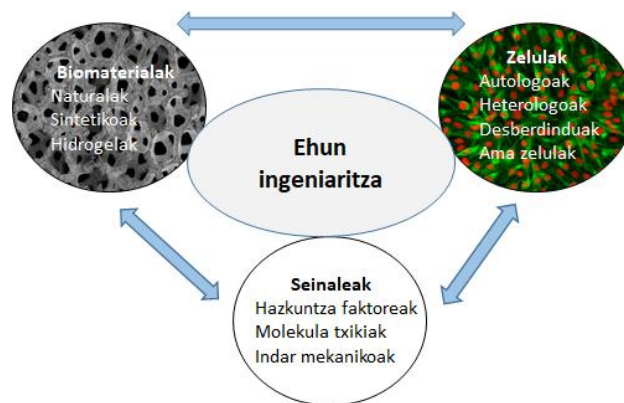
Ehun-ingeniaritzaren ikerketetan zelula ama ezberdinak ikertu dira, kasu bakoitzean egokienak erabili ahal izateko. Zelula ama enbrionario, zelula ama heldu eta induzituriko zelula amek emaitza onak erakutsi dituzte arlo honetan. Hala ere, lortzeko errazena izanik eta pazienteen ehun ezberdinetatik lor daitezkeenez, zelula ama helduetan sakondu dira birsorkuntza-terapien ikerketak azken urteetan, batez ere, zelula ama mesenkimal eta hematopoietikoen.

Patricia García-Gallastegi, Janire Urrutia, Igor Irastorza, Jon Luzuriaga, Miren Revuelta

Zelula amak erabiliak diren ehun-ingeniaritzen artean ezagunena odol-transfusioak dira. Horrez gain, beste hainbat ehunen birsorkuntza-terapia eta ikerkuntza asko zabaldu dira. Horien artean hezur-muineko transplanteak aurki ditzakegu (40), baita hezur-transplanteak ere, biztanleriaren zahartzea dela eta, mota honetako eskariak handitzen ari direlarik (41, 42, 43). Hezur-ehun ingeniartzak begia bota diete osteoblastoekin erlazioaturiko zelula amei, etorkizuneko terapietan erabiliak izateko (44). Badaude beste ehun batzuen birsorkuntza-terapietan zelula amak erabiliak diren ikerkuntzak ere, adibidez, azal (45), kartilago (46), miokardio (47) edota odol-hodien birsorkuntza (48).

Ehun-ingeniaritza hauen artean, gazezur eta aurpegikoa pauso bat aurrerago doa hezur, listu-guruin, lotailu periodontal, mukosako zementu eta dentina bezalako aho- eta hortz-ehunen birsorkuntzarako biomaterialen garapenean (49). Horien artean, barailezuraren gabeziak sortzen dituen arazoak konpondu nahirik periodontoaren birsorkuntza-terapiak asko hobetu dira. Hortz-piezen galerak barailezuraren birxurgapena eragin dezake, ondoren jarriko diren inplanteen txertaketa eragotziz. Arazo horri irtenbidea eman nahirik, ongi ezagaturiko hezur-ehunen birsorkuntza-teknika gidatuak garatu dira, “mintzez babesturiko hezur-birsorkuntza” izenez ezagutuak. Teknika hori hesi-mintzetan oinarritzen da gandor albeolarreko akatsak konpontzeko, hortz-inplanteen inguruan kalteturiko hezuraren hazkundera areagotuz (50).

## 2. irudia. Ehun-ingeniaritza hirukotea.



Bestalde, pertsonalizaturiko aldamioren (ingelesetik ‘scaffold’) garapena bultzatzeko beharra dago banakako pazienteentzat. Pertsonalizaturiko aldamiok hiru dimentsioko (3D) inprimagailuak erabiliz egin izan dira laser estereolitografia teknikaren bidez. Metodo horrek, pazienteen eskaner edo ordenagailuko simulazioen informazioa erabiliz, hiru dimentsioko aldamiok ekoiztea baimendu du (51). Metodo berriari esker, aldamio horiek zelulak eduki ahal izateko ere molda daitezke (52).

Ingurumen desberdin edo zailtara egokitzeko erraztasuna zelula amek berezkoa duten ahalmena da. Horri esker, aldamiok dituzten ezaugarri fisiko-kimikoei (malgutasun, zurruntasun edota faktore trofiko desberdinen aurkezpena) aurre egin eta horien barnean bizirauteko kapaz dira zelula amak. Askok dira azken urteotan aldamio/zelula ama binomioarekin lan egin duten laborategiak eta etorkizunerako emaitza itxaropentsuak lortu dira. Adibidez, gure taldeak gizakien hortz-mamiko zelula amak (hDPSCs, ingelesez) erabili ditu giza zein txerri-ehun adiposotik eratorritako apar solidoko materialez sortutako aldamiotan sartzeko eta haien osteo- zein adipo-desberdintzapena aztertzeko (53). Beste kasu batzuetan, titanio-eraztunak ere erabili dira hezur-muinetik eratorritako zelula ama mesenkimalen desberdintzapena kontrolatzeko eta saguetan hezurra sortzeko. Ehun mesenkimalez gain, bestelako ehunak birsortzeko materialak ere testatu dira. Horrela, nerbio-ehuna bezalako ehun bigunetan lan egiteko mota desberdinetako hidrogelak testatu dira nerbio-ehunetako zelula amekin batera. Horiek zelulen norabidetzea zein desberdintzea kontrolatzea bermatu dute (54).

Laburbilduz, ehun-ingeniaritzaren hiru zutabeak zelula amak, aldamiok eta hazkunde-faktoreak dira.

## 5. Eztabaida

Gaixotasun neurodegeneratiboak, minbiziak eta ehun-ingeniaritzak biomedikuntza eta osasun-zientzien puntan kontrajarritako hiru arlo guztiz desberdin badira ere, badute faktore garrantzitsu bat amankomunean; zelula amak, alegia.

Gorago aipatu dugun bezala, zelula amak ezinbestekoak dira organismoaren egitura eta organo desberdinen fisiologia egoki mantentzeko. Haien ezaugarri garrantzitsuenak autoberritzeko eta leinu mota desberdinetara desberdintzeko ahalmena dira. Giza gorputzean aurki daitezkeen zelula amak desberdinak izan daitezke haien jatorriari zein potentzialari so eginez gero. Berriro laburki, enbrioiaren garapenaren lehenengo bikoizketa zelularretan zelula totipotenteak aurki ditzakegu, blastozito barneko masa zelularrean zelula ama pluripotenteak eta giza ehun helduetako nitxo espezializatuetan zelula ama multipotenteak aurki ditzakegu. Ikertzaile askoren aburuz zelula ama helduak dira, hain zuzen ere, ehun-ingeniaritzan, gaixotasun neurodegeneratiboetan eta minbiziaren aurkako terapietan itu bezala erabili beharko lirartekeen zelulak (55).

Berrikuspen honen helburua izan da biomedikuntzan gaur egungo erronka nagusiei aurre egiteko zelula amek eskaintzen dituzten abantailak nabarmentzea. Atal bakoitzean azpimarratu den bezala, asko dira gaur egun zelula amekin egin diren ikerketak. Gainera, ikerketa basikoa aurrera doan heinean, terapia eta ikerketa translazionalak ere aurrera dirau. Zelula ama desberdinek dituzten berezko ezaugarri, izaera eta berezitasunak (proliferazioa, desberdintzea, biziraupena) ezagutzea ezinbestekoa da mota bakoitza nahieran eta aplikazio desberdinetan erabiltzeko.

Zelula ametan oinarritutako terapiak hartu duten garrantzia azken urteotan gizakietan testatzen hasiak diren saiakuntza klinikoen gorakada nabarmenean antzeman daiteke. Horrela, <https://clinicaltrials.gov/> webgunean aurki ditzakegu adibideetako batzuk: asmari aurre egiteko zelula amen erabilera (NCT04883320), zelula ama mesenkimatiko autologoaren erabilera barailako hezur-birsortzean (NCT02755922), Huntington gaixotasunari aurre egiteko zelula amen erabilera (NCT04219241), bularreko minbizian minbizi-zelula amei kontra egiteko medikamentuen saiakuntza klinikoa (NCT01190345).

Amaitzeko, zelula amek duten potentzialaren zati txiki bat ikusteko kapaz izan bagara ere, beharrezkoa izango da hurrengo urteetan zelula hauen ikerketan esfortzua areagotzea, guztiz ezagutu ditzagun. Lan honetan argi geratu den bezala, zelula hauen aplikazioa jakintza-alor anitzekoa da. Gainera, zientzia basikotik zientzia translazional eta klinikora jauzia emateaz gain, industrian eta merkatuan ere inpaktu handia izan dezakeen gaia da. Jada heldu den etorkizunean, terapia individualizatuek eta ehun-ingeniaritzako material bioaktiboek asko izango dute esateko zelula amen ikerketaren kudeaketan.

## 6. Erreferentziak

---

1. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981 Uzt 9;292(5819):154-156.
2. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*. 2000 Urt 7;100(1):157-168.
3. Kucia M, Wu W, Ratajczak MZ. Bone marrow-derived very small embryonic like stem cells: their developmental origin and biological significance. *Dev. Dyn*. 2007 Abe;236(12):3309-3320.
4. Can A. A concise review on the classification and nomenclature of stem cells. *Turk. J. Haematol*. 2008 Eka 5;25(2):57-59.
5. Chen PM, Yen ML, Liu KJ, Sytwu HK, Yen, BL. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells. *J. Biomed. Sci*. 2011 Uzt 18;18(1):49.

Patricia García-Gallastegi, Janire Urrutia, Igor Irastorza, Jon Luzuriaga, Miren Revuelta

6. SEER Training Modules, Cancer Registration and Surveillance Modules. U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. 5 ,July 2022.  
<https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/tissues.html#:~:text=The%20tissues%20derived%20from%20the,nerve%20tissue%2C%20salivary%20glands%2C%20and>.
7. Verfaillie CM. Adult stem cells: assessing the case for pluripotency. *Trends Cell Biol.* 2002 Aza;12(11):502-8.
8. Worku MG. Pluripotent and Multipotent Stem Cells and Current Therapeutic Applications: Review. *Stem cell cloning.* 2021 Apr 12;14:3-7.
9. Wagner W, Horn P, Bork S, Ho AD. Aging of hematopoietic stem cells is regulated by the stem cell niche. *Exp Gerontol.* 2008 Aza; 43(11):974-980.
10. Moreno-Jiménez EP, Terreros-Roncal J, Flor-García M, Rábano A, Llorens-Martín M. Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans. *J Neurosci.* 2021 Mar 24;41(12):2541-2553.
11. Doetsch F , García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci.* 1997 uzt 1;17(13):5046-61.
12. Seri B, García-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci.* 2001 ira 15;21(18):7153-60.
13. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, James D, Mayer S, Chang J, Auguste KI , Chang EF, Gutierrez AJ, Kriegstein AR, Mathern GW, Oldham MC, Huang EJ, Garcia-Verdugo JM , Yang Z , Alvarez-Buylla A. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature.* 2018 Mar 15; 555 (7696):377-381.
14. Boldrini M, Fulmore CA , Tartt AN , Simeon LR , Pavlova I, Poposka V, Rosoklija GB, Stankov A, Arango V, Dwork AJ, Hen R, Mann JJ. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell.* 2018 Api 5;22(4):589-599.
15. Huang EJ, and Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual review of neuroscience.* (2001); 24, 677-736.
16. Luzuriaga J, García-Gallastegui P, García-Urkia N, Pineda JR, Irastorza I, Fernandez-San-Argimiro FJ, Briz N, Olalde B, Unda F, Madarieta I, Ibarretxe G. Osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells in decellularised adipose tissue solid foams. *Eur. Cell. Mater.* 2022 Mar 21; 43:112-129.
17. Crende O, García-Gallastegui P, Luzuriaga J, Badiola I, de la Hoz C, Unda F, Ibarretxe, G, Pineda JR. Is There Such a Thing as a Genuine Cancer Stem Cell Marker? Perspectives from the Gut, the Brain and the Dental Pulp. *Biology.* 2020 Aza 2020; 9(12): E426.
18. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA.* 2014 Apr 23-30;311(16):1670-1683.
19. Pidgeon C, Rickards H. The pathophysiology and pharmacological treatment of Huntington disease. *Behavioural Neurology.* 2013; 26(4):245-253.
20. Parmar M, Grealish S, Henchcliffe C. The future of stem cell therapies for Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience.* 2020 Ots;21(2):103-115.
21. Cyranoski D. (2018). 'Reprogrammed' stem cells implanted into patient with Parkinson's disease. *Nature.* 2018 Aza 14.
22. Pardal R, Clarke M, Morrison S. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003 Abe; 3: 895-902.

23. Martins-Neves SR, Sampaio-Ribeiro G, Gomes CMF. Chemoresistance-Related Stem Cell Signaling in Osteosarcoma and Its Plausible Contribution to Poor Therapeutic Response: A Discussion That Still Matters. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 27;23(19):11416.
24. Nassar D, Blanpain C. Cancer Stem Cells: Basic Concepts and Therapeutic Implications. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2016 Mai; 11: 47-76.
25. Vincent A, Ouelkdite-Oumouchal A, Souidi M, Leclerc J, Neve B, Van Seuningen I. . Colon cancer stemness as a reversible epigenetic state: Implications for anticancer therapies. In *World Journal of Stem Cells.* 2019 Aza; 11 (11):920-936.
26. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: Accumulating evidence and unresolved questions. *Nat. Rev. Cancer* 2008 Urri; 8:755-768.
27. Massard C, Deutsch E, Soria JC. Tumour stem cell-targeted treatment: Elimination or differentiation. *Annals of Oncology.* 2006 Aza 1; 17(11):1620-1624.
28. Hirata A, Hatano Y, Niwa M, Hara A, Tomita H. Heterogeneity of colon cancer stem cells. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2019 Mai 28; 1139:115-126.
29. Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 51: 1-28.
30. Park H J, Han A, Kim JY, Choi J, Bae HS, Cho G, Shin H, Shin EJ, Lee K, Kim S, Lee JY, Song J. (2022). SUPT4H1-edited stem cell therapy rescues neuronal dysfunction in a mouse model for Huntington's disease. *Npj Regenerative Medicine.* 2002 Urt 19;7(1):8Wang K, Wu X, Wang J, Huang J. Cancer stem cell theory: Therapeutic implications for nanomedicine. *Int. J. Nanomed.* 2013 Api 8; 8: 899-908.
31. Cyranoski D. (2018). 'Reprogrammed' stem cells implanted into patient with Parkinson's disease. *Nature.* 2018 Aza 14.Kozovska Z, Gabrisova V, Kucerova L. Colon cancer: Cancer stem cells markers, drug resistance and treatment. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2014 Urri 15; 68(8): 911-916.
32. Sherman-Samis M, Onallah H, Holth A, Reich R, Davidson B. SOX2 and SOX9 are markers of clinically aggressive disease in metastatic high-grade serous carcinoma. *Gynecologic Oncology.* 2019 Eka;153(3):651-660.
33. Capodanno Y, Buishand FO, Pang LY, Kirpensteijn J, Mol JA, Argyle DJ. Notch pathway inhibition targets chemoresistant insulinoma cancer stem cells. *Endocrine-Related Cancer.* 2018 Ots;25(2):131-144.
34. Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin Pathway in Cancer: Update on Effectors and Inhibitors. *Cancer treatment reviews.* 2018 Urt; 62:50-60.
35. Wang K, Wu X, Wang J, Huang J. Cancer stem cell theory: Therapeutic implications for nanomedicine. *Int. J. Nanomed.* 2013 Api 8; 8: 899-908.
36. Kozovska Z, Gabrisova V, Kucerova L. Colon cancer: Cancer stem cells markers, drug resistance and treatment. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2014 Urri 15; 68(8): 911-916.
37. Berthiaume F, Maguire TJ, Yarmush ML. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 2011 Mar 17; 2:403-430.
38. Chaudhari AA, Vig K, Baganizi DR, Sahu R, Dixit S, Dennis V, Singh SR, Pillai SR. Future Prospects for Scaffolding Methods and Biomaterials in Skin Tissue Engineering: A Review. *Int J Mol Sci.* 2016 Aza 25; 17.
39. Dhandayuthapani B, Yoshida Y, Maekawa T, Kumar DS. Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review. *International Journal of Polymer Science.* 2011 Ira 11:1-19

Patricia García-Gallastegi, Janire Urrutia, Igor Irastorza, Jon Luzuriaga, Miren Revuelta

40. Simpson, E. & Dazzi, F. Bone Marrow Transplantation 1957-2019. *Front. Immunol.* 10, 1246 (2019).
41. Quarto, R. et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N. Engl. J. Med.* 344, 385-386 (2001).
42. Graziano, A. et al. Human CD34+ stem cells produce bone nodules in vivo. *Cell Prolif.* 41, 1-11 (2008).
43. Vacanti, C. A., Bonassar, L. J., Vacanti, M. P. & Shufflebarger, J. Replacement of an Avulsed Phalanx with Tissue-Engineered Bone. *N. Engl. J. Med.* 344, 1511-1514 (2001).
44. Kattimani VS, Kondaka S, Lingamaneni KP. Hydroxyapatite—Past, Present, and Future in Bone Regeneration. *Bone Tissue Regen Insights.* 2016 Abu 8; 7.
45. Margulis, A., Zhang, W. & Garlick, J. A. In vitro fabrication of engineered human skin. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ* 289, 61-70 (2005).
46. Dowthwaite, G. P. et al. The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population. *J. Cell Sci.* 117, 889-897 (2004).
47. Kofidis, T. et al. Injectable bioartificial myocardial tissue for large-scale intramural cell transfer and functional recovery of injured heart muscle. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 128, 571-578 (2004).
48. Luzuriaga, J. et al. Vasculogenesis from Human Dental Pulp Stem Cells Grown in Matrigel with Fully Defined Serum-Free Culture Media. *Biomedicines* 8, 483 (2020).
49. O'Brien FJ . Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today.* 2011 Mar 5; 14:88-95.
50. Pilipchuk SP, Plonka AB, Monje A, Taut AD, Lanis A, Kang B, Giannobile WV. Tissue engineering for bone regeneration and osseointegration in the oral cavity. *Dent Mater.* 2015 Api; 31(4):317-338.
51. Rahman SU, Nagrath M, Ponnusamy S, Arany PR. Nanoscale and Macroscale Scaffolds with Controlled-Release Polymeric Systems for Dental Craniomaxillofacial Tissue Engineering. *Materials (Basel).* 2018 Abu 20;11:1-28.
52. Stevens MM. Biomaterials for bone tissue engineering. *Materials Today.* 2008 Mai; 11:18-25.
53. Jakab K, Neagu A, Mironov V, Markwald RR, Forgacs G. Engineering biological structures of prescribed shape using self-assembling multicellular systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004 Mar 2; 101:2864-2869.
54. Peer E, Tesanovic S, Aberger F. (2019). Next-Generation Hedgehog/GLI Pathway Inhibitors for Cancer Therapy. *Cancers.* 2019 Apr 15;11(4):538.
55. Eugeni N. Antonov, Victor N. Bagratashvili, Martin J. Whitaker, John J. A. Barry, Kevin M. Shakesheff, Alexei N. Konovalov, Vladimir K. Popov, Steven M. Howdle. Three-Dimensional Bioactive and Biodegradable Scaffolds Fabricated by Surface-Selective Laser Sintering. *Adv. Mater.* 2004 Abe 20; 17 (3):327-330.

## Jaiotza inguruko asfixiaren ondoriozko modulazio epigenetikoa

### *Epigenetic modulation in response to perinatal asphyxia*

Nuria Capdet, Gorane Beldarrain, Jon Ander Alart, Marc Chillida, Antonia Ángeles Álvarez,  
Daniel Alonso-Alconada

Zelulen Biologia eta Histologia Saila (UPV/EHU)

*gorane.beldarrain@ehu.eus*

#### Laburpena

---

Jaiotza inguruko asfixia, jaioberrien heriotza eta arazo neurologikoak eragiten dituen arrazoi nagusietarikoa da. Ezagutzen den tratamendu bakarra hipotermia terapeutikoa da eta hori, asfixia-kasuak bizkortasunez identifikatzeko zailtasunarekin batera, erronka handia da eraginkorrak diren neurri neurobabesleak aplikatzeko. Asfixia gertaera hipoxiko-iskemiko batekin hasten da eta odoljarioaren berrezarpenak jarraitzen dio. Egoera horren aurrean fisiopatologia konplexu bat garatzen da, hainbat ezaugarri berezirekin: eszitotoxikotasuna, mitokondrioen disfuntzioa, hantura, apoptosia eta nekrosia, besteak beste. Garunean garatzen den kaltea denborarekiko mendekoa da eta klinika-arloan entzefalopatia hipoxiko-iskemiko izenarekin ezagutzen da. Kalte horren larritasunaren arabera hipotermia terapeutikoa erabiliko da edo ez. Zelulak egoera hipoxikoetara moldatzen dira eraldaketa epigenetikoaren bidez. Oro har, geneak isiltzen dira eraldaketa horien ondorioz, baina oxigenoaren erabilgarritasuna eta zelulen metabolismoa moldatzen duten beste zenbait generen espresioa ere areagotu egiten da. Prozesu epigenetiko garrantzitsuen artean hipoxiak eragindako faktorearekin (HIF-1) lotutako prozesuak, DNAREN metilazioa, mikroRNak eta histonen eraldaketak daude. Nahiz eta eraldaketa epigenetikoaren helburua oxigeno-gabeziara moldatzea izan, garunean gertatutako kalteak handitu ditzakete. Hori dela eta, ikerketa-lan batzuk sendagaiak bilatzen ari dira eraldaketa horiek ekiditeko. Berrikuspen honetan jaiotza inguruko asfixiari buruzko informazio aipagarriena bai eta egoera hipoxiko-iskemikoaren aurrean gertatzen diren eraldaketa epigenetiko nagusiak deskribatzen dira.

Gako-hitzak: Jaiotza inguruko asfixia, epigenetika, HIF-1, DNA metilazioa, mi-RNA, histonak.

#### Abstract

---

*Perinatal asphyxia is one of the leading causes of fetal death and neurological problems among neonates. Currently, the only treatment is therapeutic hypothermia, which is a challenge for medicine to identify possible cases of asphyxia earlier and to apply more efficient neuroprotective measures to minimise the sequelae. Asphyxia is characterised by an initial ischaemic hypoxic event and a subsequent restoration of blood flow, both of which are associated with a complex pathophysiology characterised by excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, inflammation, apoptosis and cellular necrosis in immature brains. The brain injury produced is time-dependent and the clinical manifestation of perinatal asphyxia is called hypoxic-ischaemic encephalopathy, which depending on its degree of severity will be a candidate for therapeutic hypothermia or not. In turn, epigenetic*

Nuria Capdet, Gorane Beldarrain, Jon Ander Alart, Marc Chillida, Antonia Ángeles Álvarez, Daniel Alonso-Alconada

*modifications also occur as a measure of cellular adaptation to hypoxic conditions. This leads to an alteration in gene expression in which, at a global level, there is a silencing of genes, but the expression of certain genes involved in cell metabolism or in increasing oxygen availability, for example, through erythropoietin, is enhanced. Among the most relevant epigenetic processes are the hypoxia-inducible factor HIF-1, DNA methylation, microRNAs and histone modifications. Although the epigenetics involved in perinatal asphyxia contribute to adaptation to new oxygen conditions, such changes can also add to brain damage, so studies are currently underway to develop drugs to reverse these epigenetic alterations. In this review, the most important features of perinatal asphyxia, as well as the most relevant epigenetic modifications associated with a hypoxic ischaemic event, are presented.*

*Keywords: Perinatal asphyxia, epigenetics, HIF-1, DNA metilation, mi-RNA, histones.*

Bidalia: 22/11/29

Onartua: 23/03/17

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2023.495>

## 1. Sarrera

---

Espainiako Neonatologia Elkarteak (SENEO) argitaratutako gidaren arabera, jaiotza inguruko asfixia jaiotza inguruan gertatzen den gas-trukearen etetea da eta fetuan edo jaioberrian hipoxemia, hiperkapnia eta azidosi laktikoa eragiten ditu. Odoleko oxigeno-maila gutxitzearen eta perfusioaren murrizketaren ondorio da, hau da, hipoxemia eta iskemiaren ondorio, hurrenez hurren (1).

Hainbat arrisku-faktore identifikatu dira jaiotza inguruko asfixian:

- Amarekin lotutakoak: preeklanpsia, hipertentsioa, diabetesa eta amaren adina.
- Plazentarekin eta zilbor-hestearekin lotutakoak: plazentaren askatzea, fetuaren eta amaren odoljariora, plazenta-gutxiegitasuna eta zilbor-hestearen oklusioa.
- Fetuarekin/jaioberriarekin lotutakoak: umetoki barruko hazkunde atzeratua, fetu-malformazioak eta bihotz-biriketako gaixotasunak.
- Ereditzearekin lotutakoak: sorbalden erditze luzea eta distozia.

Jaioberriaren garuna asfixiarekin lotutako gertakari hipoxiko-iskemikoa dela-eta kaltetzen bada, entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa (EHI) gara daiteke. Entzefalopatia hori jaioberrien hilkortasunaren kausa nagusietarikoa da 35 astetik gorako haurdunaldietan eta desgaitasun iraunkorra eragin dezake pairatzen dutenen artean, besteak beste, narriadura kognitiboa, adimen-atzerapen larria eta portaera- eta ikaskuntza-arazoak eragiten baititu (2). Horrez gain, EHla garun-paralisia duten haurren % 20ren erantzulea dela estimatzen da (3). Ikerketen arabera, 1.000 jaioberritik 1ek pairatzen du entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa herrialde garatuetan (4).

Azken ikerketen arabera, jaiotza inguruko asfixiak Alzheimerren gaixotasuna garatzen ere lagun dezake, animalia-ereduetan tau proteina eta amiloide proteinaren aitzindaria kodetzen duten geneen adierazpen handiagoa ikusi baita (5).

Hortaz, esan daiteke EHla jaiotza inguruko asfixiaren adierazpen klinikoa dela, betiere hurrengo irizpideak betez gero 35 astetik gorako jaioberrietan (6,7):

- Azidosi metaboliko perinatala ( $\text{pH} \leq 7$  edo baseen defizita  $\geq 12$  mmol/L buruko ile-larruan, zilbor-hestearen edo odolean bizitzako lehenengo orduan.
- Bestelako irizpideak (gertakari hipoxiko-iskemikoekiko espezifikoak ez direnak):



- Apgar <5 lehenengo 5 eta 10 minutuetan.
- Gutxiegitasun organiko multisistemikoa.
- Erresonantzia magnetiko bidez detektagarriak diren garuneko lesio akutuak.
- Jaioberrien bestelako entzefalopatiaren etiologiak baztertzea: jaiotze aurretiko infekzioak, traumatismo obstetrikoa, koagulazio-nahasmenduak, gaixotasun metabolikoak eta kausa genetikoak.

Bestalde, EHLa ohikoagoa da jaioberri goiztiarretan, garaiko jaioberrietan baino. Izan ere, garatzen ari diren garunak ahulagoak dira gertakari hipoxiko-iskemikoekiko, autorregulazio-gaitasun mugatua baitute (8).

Hainbat eskala daude EHLaren mailak sailkatzeko eta horien artean Harvey eta Margaret Sarnat-ek garatutakoa dago(9). Eskala horretan, EHLa hiru gradutan sailkatzen da larritasunaren arabera: 1. gradua forma arinenek osatzen dute, 2. gradua forma moderatuagoek eta 3. gradua forma larriek. Sailkapen hori garrantzitsua da klinikan hipotermia terapeutikoa aplikatuko den ala ez erabakitzeke. Izan ere, oraindik ez dago kasu arinenetan aplikatzea merezi duela dioen adostasunik, kostu/onura balantzea ez baitago argi kasu horietan (10). Larritasuna baloratzeko erabilitako irizpideek, batez ere, honako parametro hauek hartzen dituzte kontuan: kontzientzia-maila, muskulu-tonuaren eta erreflexuen alterazioa eta konbultsioak dauden ala ez (1).

Sarnat-en eskalaz gain, badira pronostiko-balio handia duten proba osagarriak, garuneko kaltea agerian uzten laguntzen dutenak. Horien artean EEG, garuneko ultrasonografia, erresonantzia magnetikoa (gold estandarra) eta odol-likido zefalorrakideotik ateratako kalte zerebralaren biomarkatzaileak (enolasa neuronal espezifikoak, S100B proteina, gliaren proteina azido fibrilarra) eta gerneruarenak (S100B eta laktato/kreatinina koizientea) (1).

### 1.1 Fisiopatologia

Umetokian, fetua ingurune hipoxemiko fisiologikoan garatzen da, baina ez hipoxia egoeran. Izan ere, baldintza horietara moldatzen laguntzen dieten mekanismoak dituzte, hala nola afinitate altuko hemoglobina fetala, oxigenoa erraz zabaltzen laguntzen duena amaren odol-likidotik umearen odolera. Fetuen zirkulazioa ere desberdina da, irrigazio handiagoa behar baitute organo jakinetan, garunean eta bihotzean, batez ere (8). Hori horrela, oxigeno falta dagoenean, organo horiek izango dira kaltetuenak fetuaren organismoak defizit hori konpentsatzeko ahaleginak egin arren.

Gertaera hipoxiko-iskemikoak fisiopatologia konplexua du. Lehenengo fasean gertaera hipoxiko-iskemikoaren ondorioz oxigeno eta glukosa falta ematen dira, fosforilazio oxidatiboa eteten da eta metabolismo anaerobikoaren kitzikapena eragiten du. Horren ondorioz, ATParen mendeko  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ponpek huts egiten dute, zelulen mintzen despolarizazioa dakarrena. Despolarizazioaren ondorioz ura eta sodioa zelulan metatzen dira, eta nekrosia eragiten da zenbait zelulatan. Horrez gain, glutamatoak bidezidor metaboliko apoptotikoak aktibatzen ditu. Fase latentean (6-12 ordura), odol-fluxuaren birperfusioak metabolismo oxidatiboaren berreskurapen partziala eragiten du. Hala ere, birperfusioa eta gero erradikalaskeen askapenak gora egiten du eta, ondorioz, mitokondrioen kaltea, energia-gutxiegitasuna eta apoptosis gertatzen dira. Azken fasean (hilabeteak/urteak pasa eta gero) hantura kronikoak garun-ehuna kaltetzen jarraitzen du (11).

Zelulen kaltea eragiten duen prozesu horretan guztian, mitokondrioak gakoa dira. Izan ere, energia ekoizteaz gain, beharrezkoak dira zeluletako gehiegizko kaltzioa arintzeko, oxigeno-espezie erreaktiboen (ROS) maila erregulatzeko eta apoptosis eragiteko ere. EHLaren fisiopatologian duten

Nuria Capdet, Gorane Beldarrain, Jon Ander Alart, Marc Chillida, Antonia Ángeles Álvarez, Daniel Alonso-Alconada

garrantzia ezagututa, azken urteetan funtzio mitokondrial berrezartzeko terapiak ikertzen ari dira (12).

Hirugarren fasean, guztiz definituak ez dauden baina gertakari hipoxiko-iskemikoa eman eta denbora luzera kontserba daitezkeen aldaketa epigenetikoek garrantzia hartzen dute. Aldaketa epigenetiko horiek hipoxiarekiko egokitzapen-erantzun gisa gertatzendira, baina gertatzen diren aldaketak modu iraunkorrean eragin diezaiokete jaioberriaren burmuinaren egitura edo funtzioari (13). Karraskariekin egindako ikerketa batean garuneko iskemiaren hasieran, 2-metoxiestradiol erabilia hipoxiak eragindako 1 faktorearen (HIF-1) inhibizioa neurobabeslea zela ikusi zen, hesi hematoentzefalikoa babestu eta garuneko edema gutxitzen baitu (14). Beste azterlan batek frogatu zuen DNAREN metilazioak glukokortikoideen hartzailearen aktibazioa murrizten zuela. Horren ondorioz, arratoi jaioberrien garuna zaurgarriagoa da lesio hipoxiko-iskemikoen aurrean (15).

Hori dela eta, hipoxia-iskemiaren ondorioz kalte neurologikoa eragiten duten aldaketa epigenetikoak konpontzen dituzten farmako posibleak ikertzen ari dira. Horien artean histonen desazetilasiak inhibidoreak (HDAC) zein HIF-1-en aktibitatea murrizten dituzten farmakoak daude neurri neurobabesle bezala (16).

## 1.2. Tratamendua

Gaur egun, entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa tratatzeko onartua dagoen terapia bakarra hipotermia terapeutikoa (HT) da, 2008tik erabiltzen dena Espainian (10).

Hipotermia terapeutikoa jaioberrien heriotza-tasa eta lesio hipoxiko-iskemikoa erakarritako kalteak murriztea ahalbidetzen du kasu moderatu-larrietan 35 aste baino gutxiagoko haurdunaldietan. Hala ere, askotan ez da erraza kasu ahulak eta moderatuak bereiztea eta, hortaz, egoera horren aurrean ere tratamendua ezarri ohi da. 35 aste baino gutxiagoko haur goiztiarretan, ez dago argi HT tratamenduaren ezarpenak ondorio kaltegarriak eragin ditzakeen edo ez, hala nola koagulazioa, immunitatearen murrizpena eta ondorio arriskutsuak izan ditzakeen oxigeno-hemoglobinaren disoziazio-kurbaren ezkerrean zoko desplazamendua. Ondorio horien artean garezur barruko odoljarria, infekzioak eta oxigenazio okerragoa aurki ditzakegu (10).

HTa gorputzaren tenperatura 3-4 °C (33-34°C) jaistean datza. Jaio eta lehenengo 6 orduetan hasi eta gehienez 72 orduko iraupena izan dezake tenperaturaren jaitsiera horrek. Tenperaturaren murrizketak oxigeno-eskaria eta, beraz, kaltea murrizten laguntzen du. Zehazki, gutxitzen den gradu bakoitzeko, oxigeno- eta glukosa-eskaria % 7 murrizten da (17).

Egindako ikerketen arabera, 72 h-tik aurrerako hozte-epeekin eta hozte-tenperatura baxuagoekin ez daemaitza neurobabesle hobeagorik lortu, eta erikortasun-arriskua handitzen dela ikusi da (18-20). Hozte-epe txikiagoek (48h), aldiz, hanturaren berpiztea eragin dezakete birberotze-prozesuan zehar (21).

Hipotermiaren bidez, hantura, estres oxidatiboa eta aminoazido eszitotoxikoen askapena murriztea lortzen da, baina birberotzean zehar prozesu horiek berriz aktiba daitezke. Hori dela eta, birberotzea garai garrantzitsua da eta motel egin behar da. Horrez gain, komeni da garunaren jardura monitorizatzea eta tratatu aurretik, jaioberriak sedatzea.

## 2. Modulazio epigenetikoa

Jarraian, lesio hipoxiko-iskemikoen aurrean gertatzen diren prozesu epigenetiko garrantzitsuenak azaltzen dira, oxigenoaren erabilgarritasun baxuarekiko adaptazio bezalagaratzen direnak.

### 2.1. Hipoxiak eragindako faktorea (HIF-1)

2019an, Fisiologia eta Medikuntzako Nobel saria Gregg L. Semenza (Johns Hopkins Unibertsitatea), Peter J. Ratcliffe (Oxford Unibertsitatea) eta William G. Kaelin Jr. (Harvard Unibertsitatea) medikuek jaso zuten, zelulek oxigeno-eskuragarritasunera egokitzeko ahalmena dutela aurkitu zutelako (22).

90eko hamarkadan, Semenza-k hainbat ikerketa egin zituen oxigenoz erregulatutako eritropoietinaren espresioari buruz. Ikerketa horietan, eritropoietinaren genean sekuentzia bat identifikatu zuen, hipoxiarekiko erantzun-elementua izendatu zuena (HRE, ingelesez). Gainera, HIF-1 identifikatu zuen, HRE sekuentziari lotzen zaiona eta eritropoietinaren genearen transkripzioa eragiten duena hipoxiaren aurrean (23). HIF-1 heterodimero bat zela aurkitu zuen, bi azpiunitatez osatutakoa: HIF-1 $\beta$ , azpiunitate osagarria, eta HIF-1 $\alpha$ , oxigeno-mailaren arabera erregulatzen dena (24). Oro har, HIF-1 hipoxiaren aurrean organismoak duen zelulen egokitze-mekanismo nagusietariko bat da, eta horri esker, hainbat gene transkribatzen dira, hala nola baso berriak eratzeko geneak, burdinaren eta glukosaren metabolismoko geneak, baita zelulen proliferazioan eta biziraupenean eragina duten geneak ere (25). Normoxian, aurretik esan bezala, proteasomak HIF-1 $\alpha$  degradatzen du, baina hipoxian, harenegonkortasuna handiagoa da eta ez da hain erraz degradatzen. Horren ordez, nukleora mugitzen da, HIF-1 $\beta$  azpiunitatearekin lotzen da eta itu-geneen transkripzioa gertatzen da (26). Horrez gain, HIF-1 $\alpha$ -ren transkripzio-aktibitatea emendatu egiten da HIF-1 $\alpha$  fosforilatu egiten denean mitogenoek aktibatutako proteina kinasaren bidearen (MAPK) bidez (27).

Kaelin-ek, bestalde, van Hippel-Lindau gaixotasuna (VHL) aztertu zuen, VHL genean mutazio heredagarriak eragiten dituen zenbait minbizi izateko aukerak handituz. Ikerketa horiek egitean, ikusi zuen gene ugari hipoxiaren bidez erregulatzen zirela eta haien artean hazkunde endotelial baskullarraren faktorea (VEGF) zegoen (28). Halaber, VHLak proteinak ubikitinatu eta etiketatzeko funtzioa zuela demostratu zuen, ondoren proteasomaren bidez degradatuak izateko. Horrekin batera, Ratcliff-ek egindako zenbait ikerketak agerian utzizuten VHLa HIF-1-era lotzen zela bere burua degradatzeko (29). VHLa lotu egiten da hainbat proteinarekin (C elongina, B elongina, cullin-2 eta Rbx1) eta E3 ligasa konplexua eratzen dute (30) eta konplexu horrek HIF-1 $\alpha$ -ren ubikitinazioa eragiten du. Ubikitinazioaren ondorioz, HIF-1 $\alpha$  degradatu egiten da proteasomaren bidez. Hori horrela izanda, VHLak mutazioen bat pairatzean, HIF-1 $\alpha$  metatu egiten da normoxian eta, beraz, hipoxiak induzitu ditzakeen geneen espresioa gertatzen da, tumoreen agerpena bultzatzen duten faktore angiogenikoena, esaterako (25). E3 ligasa konplexua ehun ezberdinetan aurki daiteke eta zelulen zitoplasman kokatzen da nagusiki, nahiz eta nukleora mugitzeko gaitasuna duen bertan HIF-1 $\alpha$  degradatu ahal izateko (31). Hala ere, HIF-1 $\alpha$  ubikitinatzeko beste modu batzuk deskribatu dira pVHL aparte, esaterako, p53ren mendekoa den *murine double minute 2* (MDM2) proteinaren bidez (32).

Normoxian prolinaren bi hondakin (33,34), lisina-hondakin baten (Lys 532) (35) eta asparagina-hondakin baten (Asn 803) (36,37) inplikazioa ere ezagutzen dira VHL eta HIF-1-en arteko loturarekin erlazionatuta:

### 2.1.1. Prolinen hidroxilazioa

Normoxian HIF-1-en Pro 402 eta Pro 564 hidroxilatzen dira, bi proteinen arteko lotura baimenduz. Ratcliff-en ikerketek determinatu zuten prolin-4-hidroxilasa (PHD) domeinuko proteinak HIF-1 $\alpha$ -ko prolinen hidroxilazioen erantzuleak zirela. PHD proteinak oso sentikorak dira oxigeno-mailarekiko; izan ere, oxigeno-mailak behera egitean oxigeno- eta nitrogeno-espezie erreaktiboek (ROS eta NOS) degradatu egiten dituzte (38). Hipoxia-egoeran, beraz, PHD mailak behera egiten du eta hidroxilazioak ere jaitsi egiten dira. Ondorioz, HIF-1 $\alpha$  ez da VHLarekin lotzen ezta degradatzen ere (22).

Nuria Capdet, Gorane Beldarrain, Jon Ander Alart, Marc Chillida, Antonia Ángeles Álvarez, Daniel Alonso-Alconada

PHD domeinuaz gain, HIF protil hidroxilasa (HPH) eta *Egg-laying Nine* (EGLN) ere ezagutzen dira, hidroxilazioekin lotura dutenak. Dioxigenasa horiek 3 isoforma dituzte: PHD1/HPH3/EGLN2, PHD2/HPH2/EGLN1 eta PHD3/HPH1/EGLN3 (39) eta Huang eta kolaboratzaileek *in vitro* egindako ikerketetan ikusi zuten isoforma ezberdinek gaitasun ezberdina zutela HIF-1 $\alpha$  hidroxilatzeke. Ikertzaile horien emaitzek agerian utzi zuten PHD2 isoforma aktiboena zela eta PHD1, aldiz, hidroxilazio-gaitasun baxuena zuena zela. Horrez gain, PHD2 hidroxilazio-prozesuaren entzima mugatzailea zela ere frogatu zuten (40).

PHD2 zitoplasman aurki daiteke nagusiki, PHD1 nukleoan eta PHD3, aldiz, bai nukleoan zein zitoplasman. Hala ere, PHD2k nukleora mugitzeko gaitasuna du bertan HIF-1 $\alpha$ -ren degradazioari ekiteko. Hiru isoformak aurkitu dira organismoko ehun gehienetan, hala ere, PHD2k espresio altuagoa erakutsi du ehun adiposoan, PHD3k bihotzean eta plazentan (41) eta PHD1ek testikuluetan (42). Hortaz, isoforma hauen aktibitate entzimatikoa, zelula barneko kokalekuan eta ehunetako espresioan behatu diren desberdintasunak direla eta, jakina da ehunek modu espezifikoan erantzuten dutela hipoxia-egoeretan (25).

### 2.1.2. Lisina-hondakinaren azetilazioa

HIF-1 $\alpha$ -n ARD-1 azetiltransferasak lisinaren 532 hondakina azetilatu du. Lisina azetilatuak, hidroxilazioek bezala, HIF-1 $\alpha$  eta VHLaren lotura errazten du eta, beraz, haren degradazioa ere. ARD-1 azetiltransferasaren aktibitatea ez da oxigenoaren mendekoa, baina ikusi da hipoxia-egoeran haren sintesiak behera egiten duela (35).

### 2.1.3. Asparagina-hondakinaren hidroxilazioa

HIF-1 $\alpha$ -k bi domeinu ditu transkripzioaren estimulaziorako C-terminalaren erdialdean: N-TAD eta C-TAD. C-TADak CBP/p300 transkripzio-geneen koaktibatzaileekin interakzioan dihardu. Ikusi da normoxia-egoeretan asparagina-hondakin baten (Asn 803) hidroxilazioa ere gertatzen dela C-TADan asparaginil hidroxilasa FIH-1 entzimak katalizatuta. Hidroxilazio horrek CBP/p300 koaktibadoreen eta HIF-1 $\alpha$ -ren arteko elkarrekintza ekiditen du eta, beraz, itu-geneak inhibitzen dira (36,37). Hipoxian, aldiz, ez da hidroxilaziorik gertatzen eta, beraz, HIF-1 $\alpha$ -k bere koaktibatzaileekin interakzioan jardun dezake eta itu-geneen transkripzioari ekin.

## 2.2. DNAREN metilazio/desmetilazioa

DNAREN metilazioa CpG dinukleotidoaren 5. karbonoko zitosinari metilo talde bat gehitzean datza eta horrela 5-metilzitosina lortzen da. CpG irlatan C+Gren edukia gutxienez % 50ekoa izan ohi da. Sekuentzia laburrak dira eta geneen promotoreetan edo promotoreetatik gertu kokatzen dira (42). Genoman, CpG irlak promotoreen % 60ri lotuta doaz eta ez dira metilatuta egoten. Aldiz, irla horien parte ez diren CpGak metilatuta egon ohi dira kasuen % 80an (43,44).

Metilazioak DNA metiltransferasa (DNMT) entzimek katalizatzen dituzte. DNMTek S-adenil metioninaren metilo-talde bat zitosina-hondakin baten 5. karbonora transferitzen dute. Berez, 5 DNMT mota ezagutzen dira, baina horietako hiruk besterik ez dute metilazio aktibitate hori eta, DNMT *de novo* (DNMT3a eta DNMT3b) eta mantenuzko DNMT (DNMT1) deritze (45). DNMT3a eta DNMT3b batez ere zelula ama enbrionarioetan espresatzen dira eta metilazio-patroiak zehazten dituzte, metilatu gabeko CpGak metilatuz. Bestalde, DNMT1 zelulen DNA metiltransferasa nagusia da eta aurreko biek ezarritako metilazio-patroia mantentzea bermatzen du garapenean eta zatiketa zelularrean zehar. Izan ere, DNAREN erreplikazioa erdikontserbakorra denez, hemimetilazioak gertatzen dira eta DNMT1ak guztiz metilatzen ditu (46).

DNA metilatzeak geneen transkripzioa eteten du hainbat modutan. Kasu batzuetan, metilo-taldeek zuzenean oztopatu egiten dute transkripzio-faktoreen eta promotoreen arteko lotura. Beste kasu

batzuetan, aldiz, proteinak metil-CpG-etara lotzen dira eta bestelako prozesu epigenetikoetan esku hartzen dute, hala nola histonen eraldaketan (47).

Bestalde, DNAREN desmetilazioa metilazioaren kontrako prozesuari deritzo. Prozesu hori modu pasiboan edo aktiboan gerta daiteke eta haren ondorioz, transkripzio genikoaren aktibazioa gertatzen da. Desmetilazio pasiboa prozesu garrantzitsua da azkar zatitzen diren zeluletan, zelula ama enbrionarioetan, adibidez. DNAREN erreplikazioan DNMT1en presentziarik ez dagoenean edo hura inhibituta dagoenean gertatzen da eta, beraz, gune hemimetilatueta ez da harizpietako baten metilazioa erreplikatzeko. Desmetilazio aktiboa, aldiz, 5-metilzitosinen metilo-taldea kendu edo aldatzean gertatzen da (48). Hala ere, oraindik ez da DNA desmetilaziorik ezagutzen eta, beraz, hainbat proposamen daude desmetilazioak azaltzeko. Ikertzaile batzuen arabera, desmetilazio oxidatiboa gerta daiteke TET (*ten-eleven translocation*) proteinen bidez. TET proteinek hidroxilo-talde bat gehitzen dute eta 5-metilzitosina 5-hidroximetilzitosina bilakatzen dute, azkenik zitosina biluzi bilakatzeko beste bide batzuen bidez. TET proteinen familia TET1, TET2 eta TET3 proteinek osatzen dute eta hainbat ehunetan aurki daitezke. Hala ere, TET1 nagusiki zelula ama enbrionarioetan kokatzen da (49,50).

Baldintza hipoxikoetan induzitzen diren HIF-1 $\alpha$  bezalako transkripzio-faktoreak metilazioaren gisako prozesu epigenetikoek erregulatzen dituzte. Ikusi da DNAREN aldaketa epigenetikoek HIF-1 $\alpha$ -ren espresioa, haren lotura promotoreekin eta molekularen egonkortasuna bera ere erregulatzen dituztela (51). HIF-1 $\alpha$ -ren promotoreak CpG irlak ditu eta, beraz, horien metilazioak faktorearen espresioa erregula dezake. Erregulazio hori frogatu zuten zelula hematopoietikoekin egindako lan batean, zeinean HIF-1 $\alpha$ -ren transkripzioak behera egin zuen promotorea metilatuta zegoenean (52). Koslowski eta kolaboratzaileek zelula tumoraletan egindako lanean ere agerian geratu zen HIF-1 $\alpha$  positiboki autorregulatzen zela, hau da, promotorearekin lotzen zela beraudemetilaturik zegoenean eta, beraz, haren espresioa emendatzen zela (53).

HIF-1 $\alpha$ -ren egonkortasuna, hainbat ikerketaren arabera, aldaketa epigenetikoek erregulaziopean dago. Zehazki, HIF-1 $\alpha$ -ren degradazioan parte hartzen duten agenteengan eragina duten aldaketa epigenetikoek erregulatzen dute molekularen egonkortasuna, hala nola pVHL eta PHD3 geneen promotoreen metilazio-egoerak hipoxia-baldintzetan (54,55).

Azkenik, HIF-1 $\alpha$ -ren aktibitateari dagokionez, HIF-1 $\alpha$  lotu egiten zaie haren itu-geneetako promotoreetan dauden HRE-ek, beraz, horiek metilatuta egonez gero, HIF-1 $\alpha$ -ren aktibitatean aldaketak gertatuko lirateke.

### 2.3. miRNA

Giza genomaren % 1-2k proteinak kodetzen ditu eta gertatzen diren gainerako transkripzioak RNA ez-kodifikatzaileak (ncRNAs) sortzeko izaten dira, proteinarik eratzen ez dutenak. ncRNA-en funtzioa espresio genikoaren erregulazio postranskripzionala da. ncRNA horien artean mikroRNAk (miRNA) daude, itu-geneen ezabapena eragiten dutenak (56).

miRNAk kate bakarreko eta 18-25 nukleotidoko RNA kateak dira. Haien funtzioa bete ahal izan baino lehen, hainbat eraldaketa jasaten dituzte miRNA heldu bilakatuko diren sekuentziak. Behin eraldaketa horiek jasanda eta molekula helduak direnean, zitoplasman, miRNAk RISC izeneko konplexu isiltzaile batekin lotzen dira eta RISC konplexua, aldi berean, itu RNAm-arekin lotzen da. Horrela, itu RNAm-aren degradazioa eta, beraz, itzulpena ere eragiten da eta, beraz, harekin lotutako proteinen sintesia inhibitzen da (48).

Nuria Capdet, Gorane Beldarrain, Jon Ander Alart, Marc Chillida, Antonia Ángeles Álvarez, Daniel Alonso-Alconada

Hipoxiak hainbat miRNA erregulatzen ditu eta horien artean miRNA-210 da garrantzitsuenaz; izan ere, zelula mota desberdinetan progresiboki handitzen da (57). Goranzko erregulazio hori HIF-1-ekiko mendekoak eta ez-mendekoak diren bideen bidez erregulatzen da.

Mendeko bidea HIF-1 $\alpha$ -ren eta HREaren arteko loturan oinarritzen da. Ez-mendeko bidea, aldiz, bi mekanismok osatzen dute: alde batetik, faktore nuklearrak (NF-kB) miRNA-210-aren espresioa eragiten du haren promotorearekin lotzen denean. Bestetik, hipoxiak CpG irlen desmetilazioa eragiten du DNAREN metiltransferasak (DNMT) inaktibatzen dituelako eta, ondorioz, miRNA-210-aren espresioa handitzen. Behin zitoplasman, miRNA-210-a itzuli ez den ARNm-aren 3' muturrearekin lotzen da eta itu-geneen espresioa erreprimitzen du. Horrela, metabolismo mitokondrialaren eta DNAREN konponketaren murrizketa gertatzen da eta zelulen biziraupena eta angiogenesisia bermatzen dira, besteak beste (48).

Hipoxia-baldintzetan, miRNA-210-ak metabolismo mitokondrialia inhibitzen du adaptazio zelular gisa. ISCU1/ISCU2 eta COX10 proteinen inhibizioaren bidez mitokondrioetan dagoen elektroien garraio-katea gelditzen da eta energia azido trikarboxilikoaren ziklotik lortu beharrean bide glukolitikoen bidez lortzen da (58). Alternatiba hau ez da hain eraginkorra, ATP gutxiago lortzen baita eta azidosia eragiten baitu laktatoaren pilaketa dela eta (58).

Horrez gain, miRNA-210-ak RAD52-aren espresioa inhibitzen duenean, DNAREN konponketa ere gelditzen da, egoera hipoxikoetan ezegonkortasun genetikoa eragin dezakeena (48).

Bestalde, miRNA-210-aren goranzko erregulazioak, angiogenesiaren geneen espresioa handitzen du zelula endotelialetan, hau da, odol-baso berrien eraketa eragiten du biziraupena bermatzeko (48).

Apoptosiarekin ere lotu izan dira mRNAk. Izan ere, ikerketa ezberdinek emaitza desberdinak lortu dituzte: 2013. urtean Wang eta kolaboratzaileek egindako ikerketak agerian utzi zuen miRNA-210-ak apoptosis txikitzen zuela BNIP3 proteinen inhibizioaren ondorioz, eta horrela zelulen biziraupena bermatu (59). Bestalde, Chio eta kolaboratzaileek 2013. urtean miRNA-210-ak Bcl proteina antiapoptotikoa inhibitzen zuela ikusi zuten eta, ondorioz, egoera hipoxikoetan tratatutako neuroblastoma-zelulen apoptosis handitzen zela (60). Hortaz, izan liteke miRNA horrek funtzio desberdinak betetzea zelula motaren arabera (48).

## 2.4. Histonen eraldaketak

Histonak nukleoaren barnean DNA paketatzen duten proteinak dira, baita DNAREN transkripzioa, erreplikazioa eta konponketa erregulatzen dituztenak ere (61). DNAREN 147 base pare histonen oktameroko baten inguruan biribiltzen dira eta kromatinaren oinarritzko egitura diren nukleosomak eratzen dituzte. Oktameroko H2A, H2B, H3 eta H4 proteinen bi kopiaz osatuta dago eta nukleosomen artean DNA agertzen da H1 eta H5 proteinetara lotuta (62).

Histonak prozesu epigenetikoetan garrantzitsuak dira, DNAREN metilazioarekin batera kromatina birmoldatzen dutelako eta geneen espresioa inhibitzen dutelako (63). H3 eta H4 histonek N-isatsak dituzte eta bertan ohikoak dira eraldaketa epigenetiko transdukzionalak, hala nola metilazioa, azetilazioa, glikosilazioa edo ubikitinazioa. Histonen hondakinen kargak eraldatzen dira eta kromatina eraldatzen da, horrela, eukromatina, transkripzioa egiteko gai izango dena, edo, aldiz, heterokromatina lortuko dira (64).

Hipoxia-iskemiaren ondorioz histonen eraldaketa ikertuenak metilazioa eta azetilazioa dira (13):

### 2.4.1. Histonen metilazioa

Oro har, histonen metilazioa histona metiltransferasa (HMT) entzimaren bidez gertatzen da H3 eta H4 histonen lisina-hondakinetan. Hiru metilazio mota daude metilazio kopuruaren arabera; izan ere, bat,

bi edo hiru gerta daitezke. Metilazio bat gertatzen denean, lisina mono-(me1) hondakina sortzen da, bi metilazio gertatuz gero di-(me2), eta hirugarren metilazio bat egotekotan tri-(me3). Metilazioa arginina-hondakinetan ere gerta daiteke arginina metiltransferasa entzimaren bidez, eta kasu horretan ere metilazio bat edo bi gerta daitezke (49).

Histonen metilazioek kromatinaren egitura eraldatzen dute. Horrela, proteina erregulatuzaileen lotura ahalbidetzen dute eta transkripzioa inhibitu edo aktibatzen da. Esaterako, H3K4-ren trimetilazioak transkripzio genikoa baimentzen du; ordea, H3K9-ren, H3K27-ren eta H4K20-ren metilazioek kromatina kondentsatzea eragiten dute eta, hortaz, transkripzioa inhibitzen da (63).

Desmetilazioari dagokionez, bi histona desmetilasa daude (HDM), lisina desmetilasa (KMD) eta Jumonji C domeinua (JmjC) (65). Jumonji domeinuak histona desmetilasen familia garrantzitsua biltzen du (JDHM),  $O_2$ ,  $Fe^{+2}$  eta 2-oxoglutaratoa behar dituztenak histonak desmetilatzeko. Oxigenoa beharrezkoa denez, hipoxiak proteina horien funtzioa murriztu dezake, baina kasu horietan JDHMaren espresioa handitzen da histonen metilazioen homeostasia mantentzeko (66).

HIF-1-en, VEGFaren eta EGR1-en itu-geneen transkripzioa handitu egiten da haien promotoreen histonak azetilatzeko eta metilatzen direnean. Zehazki, H3K9ac-ren azetilazioa eta H3K4me3-ren metilazioa handitzen da JARID1A-ren (JmjC) inhibizioa dela eta, H3K27me3-rena murrizten den bitartean. Beste eraldaketa epigenetiko batzuk ikusi dira hipoxiak eragindako geneen promotoreetan, hala nola EPO (eritropoietina) eta HMOX1 (hemo oxigenasa 1) proteinen promotoreetan (67).

#### 2.4.2. Histonen azetilazioa

Histonen azetilazioa histona azetiltransferasek (HAT) eramaten dute aurrera. Horiek azetil-koAren azetilo-talde bat histonen lisina-hondakinetara transferitzen dute. Histona desazetilasek (HDAC), aldiz, kontrako prozesua egiten dute (49).

Azetilazioak kromatinaren konpaktazioa murriztea eragiten du eta, hortaz, transkripzioa errazten du. Desazetilazioak, aldiz, kontrako efektua du, kromatina kondentsatzea eragiten baitu (68).

Transkripzio-prozesuan oso garrantzitsua da kromatinaren konformazioa. Izan ere, transkripzioa gerta dadin, beharrezkoa da RNA polimerasa IIa eta transkripzio-faktoreak kromatinako gunetik jakinetara heltzea eta, horretarako, ezinbestekoa da kromatinak konformazioa aldatzea. Ikerketen arabera, HIF-1 $\alpha$  kromatinaren konformazio hori transkripziorako egokia izan dadin laguntzen duten koaktibatzaileekin asoziatuta dago. Koaktibatzaile horien artean, 2.1.3. atalean azaldu bezala, p300 eta CBP proteina aurki daitezke (69), bai eta hainbat histona desazetilasa ere (70,71). p300 eta CBP proteinek histona azetiltransferasa aktibatzen dute eta, gainera, transkripzio-faktoreen eta transkripziorako makineriaren arteko lotura bezala jarduten dute (72). Koaktibatzaile horiek HIF-1-i lotzen zaizkie transaktibazio-domeinuen bidez: CH1 C-TADan eta CH3 N-TADan (73). 2.1. atalean azaldu bezala, HIF-1 eta C-TADen arteko lotura gertatzeko Asn hondakin bat hidroxilatu behar da. Hidroxilazio horrek koaktibatzailearen lotura inhibitzen du, baina baldintza hipoxikoetan, ez denez hidroxilaziorik gertatzen, p300/CBP eta HIF-1-en arteko lotura gertatzen da eta itu-geneen transkripzioa piztu (61). p300/CBPren CH3 eta HIF-1-en N-TAD domeinuen arteko lotura, aldiz, ez da oxigenoaren mendekoa eta ahulagoa dela ere ezagutzen da (73).

#### 2.4.3. Hipoxia

##### 2.4.3.1. HIF-1-ek induzitutako geneak

Orain arte aipatutako eraldaketez gain, hipoxian HIF-1ek HDAC4, HDAC5 eta HDAC7 histona desazetilasekin ere interakzioan dihardu eta horiek transkripzio-aktibitatea areagotzen dute (61).

Nuria Capdet, Gorane Beldarrain, Jon Ander Alart, Marc Chillida, Antonia Ángeles Álvarez, Daniel Alonso-Alconada

Hipoxiak JMJD1A histona desmetilasa aktibatzea ere eragiten du eta desmetilasa horrek H3K9me2 maila jaistea eragiten du. Aldi berean, JARID1A izeneko beste histona desmetilasa bat inhibititu egiten da eta azken horrek H3K4me2 maila igotzea eragiten du. Bi aldaketa horiek batera HIFaren itu-geneen espresioa emendatzea eragiten dute. Horrez gain, H3K4me3 emendatu eta H3K27me3 gutxiagotu egiten dira, baina ez da ondo ezagutzen azken bi aldaketa horien zergatia (61).

#### 2.4.3.2. Geneen errepresioa

Hipoxian hainbat generen errepresioa ere gertatzen da, Reptin/HDAC1 eta HIF-1-en elkarrekintzak histonen azetilazioa murriztea eragiten duelako. Beste gene batzuk ere, HIF-1-en mendekoak ez direnak, erreprimitu egiten dira hipoxia-egoeretan. Gene horien promotoreek H3K9ac maila baxua edo/eta H3K9me2 maila altua izan ohi dute G9a metiltransferasaren indukzioa dela eta (74).

Oro har, hipoxiak transkripzio genikoa murrizten duela ikusi da (75). H3K9ren dimetilazioa eta trimetilazioaren emendioa, bai eta haren desazetilazioa ere ikusi izan dira hipoxia-egoeretan, eta aldaketa horiek transkripzioaren inhibizioarekin lotu izan ohi dira. Hortaz, izan liteke metilo-taldeek azetilo-taldeek lekua hartzea baldintza hipoxikoetan eta horregatik transkripzio genikoaren errepresio orokorra gertatzea (61).

### 3. Ondorioak

Eragiten dituen heriotza eta ondorio neurologikoak direla eta, jaiotza inguruko asfixiak kezagarria izaten jarraitzen du. Gainera, onartuta dagoen tratamendu bakarra hipotermia terapeutikoa da, EHI kasu moderatu-larrietan erabiltzen dena eta kasuen erdian bakarrik eraginkorra izaten dena. Hori dela eta, tratamendu berrien ikerketak garrantzi handia hartu du.

Berrikuspen honetan ikusi bezala, jaiotza inguruko asfisia pairatzen duten jaioberrien baldintzetan, epigenetikak garrantzi handia du. Zelulek, oxigeno-gabeziaren aurrean, hainbat eraldaketa martxan jartzen dituzte baldintza hipoxikoetara moldatzeko asmoz. Hala ere, moldakuntza horiek denboran asko luzatuz gero, kalte neurologikoa areagotu dezakete. Hori dela eta, azken ikerketek aldaketa epigenetikoaren moldakuntza proposatzen dute hipoxia-iskemiak jaioberrietan dituen eraginak tratatzeko. HIF-1 $\alpha$ -ren inhibizioak, DNA metilazioen murrizketak, hantura edo apoptosia eragiten dituzten bidezidorrak inhibitzen dituzten miRNaren indukzioak eta histonen eraldaketek eragin terapeutikoa erakutsi dute hipoxia-iskemia eta gero egindako hainbat ikerketatan. Hala ere, oraindik ez da lortu tratamendu horiek entseguklikoetan ezartzeko ebidentzia nahikorik, eta, beraz, ikerketa gehiago beharrezkoak dira, argi baitago modulazio epigenetikoak abantaila handia ekar dezakeela jaiotza inguruko asfisiaren tratamenduan.

### 4. Erreferentziak

1. Sociedad Española de Neonatología (SENEO). Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. [Internet]. Sociedad Española de Neonatología (SENEO). 2015. Eskuragarri: GPC\_EHI\_2015.pdf
2. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017 Uzt; 102(4):F346-58.
3. Paneth N, Stark RI. Cerebral palsy and mental retardation in relation to indicators of perinatal asphyxia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1983 Abe; 147(8):960-6.
4. Arnaez J, García-Alix A, Arca G, Caserío S, Valverde E, Moral MT, et al. Population-Based Study of the National Implementation of Therapeutic Hypothermia in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Therapeutic Hypothermia and Temperature Management. 2018 Mar; 8(1):24-9.



5. Tarkowska A. Hypoxic-Ischemic Brain Injury after Perinatal Asphyxia as a Possible Factor in the Pathology of Alzheimer's Disease. In: Laboratory of Ischemic and Neurodegenerative Brain Research, Mossakowski Medical Research Institute, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland, Ryszard P, argitaratzaileak. Cerebral Ischemia [Internet]. Exon Publications; 2021 [aipatua 2022ko azaroaren 21]. or. 45-60. Eskuragarri: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/cerebral-ischemia-perinatal-asphyxia>
6. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Executive Summary\*: Obstetrics & Gynecology. 2004 Api; 103(4):780-1.
7. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. BMJ. 1999 Urr 16; 319(7216):1054-9.
8. Mota-Rojas D, Villanueva-García D, Solimano A, Muns R, Ibarra-Ríos D, Mota-Reyes A. Pathophysiology of Perinatal Asphyxia in Humans and Animal Models. Biomedicines. 2022 Ots 1; 10(2):347.
9. Sarnat HB. Neonatal Encephalopathy Following Fetal Distress: A Clinical and Electroencephalographic Study. Arch Neurol. 1976 Urr 1; 33(10):696.
10. Garcia-Alix A, Arnaez J, Herranz-Rubia N, Alarcón A, Arca G, Valverde E, et al. Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. Neurología (English Edition). 2022 Mar; S2173580822000189.
11. Martini S, Castellini L, Parladori R, Paoletti V, Aceti A, Corvaglia L. Free Radicals and Neonatal Brain Injury: From Underlying Pathophysiology to Antioxidant Treatment Perspectives. Antioxidants. 2021 Abe 18; 10(12):2012.
12. Jones A, Thornton C. Mitochondrial dynamics in the neonatal brain – a potential target following injury? Bioscience Reports. 2022 Mar 31; 42(3):BSR20211696.
13. Bustelo M, Barkhuizen M, van den Hove DLA, Steinbusch HWilhelmM, Bruno MA, Loidl CF, et al. Clinical Implications of Epigenetic Dysregulation in Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Damage. Front Neurol. 2020 Eka 9; 11:483.
14. Chen W, Jadhav V, Tang J, Zhang JH. HIF-1 alpha inhibition ameliorates neonatal brain damage after hypoxic-ischemic injury. In: Steiger HJ, argitaratzailea. Acta Neurochirurgica Supplements [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2008 [aipatua 2022ko azaroaren 3]. or. 395-9. (Acta Neurochirurgica Supplementum; libk. 102). Eskuragarri: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-211-85578-2\\_77](http://link.springer.com/10.1007/978-3-211-85578-2_77)
15. Gonzalez-Rodriguez PJ, Xiong F, Li Y, Zhou J, Zhang L. Fetal hypoxia increases vulnerability of hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats: Role of glucocorticoid receptors. Neurobiology of Disease. 2014Mai; 65:172-9.
16. Kim SH, Jeong JW, Park J, Lee JW, Seo J, Jung BK, et al. Regulation of the HIF-1 $\alpha$  stability by histone deacetylases. Oncol Rep [Internet]. 2007 Mar1 [aipatua 2022ko azaroaren 21]; Eskuragarri: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.17.3.647>
17. Newnam KM, DeLoach DL. Neonatal Hypothermia: A Method to Provide Neuroprotection After Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Newborn and Infant Nursing Reviews. 2011 Ira;11(3):113-24.
18. Shankaran S. Hypoxic-ischemic Encephalopathy and Novel Strategies for Neuroprotection. Clinics in Perinatology. 2012 Abe;39(4):919-29.
19. Alonso-Alconada D, Broad KD, Bainbridge A, Chandrasekaran M, Faulkner SD, Kerenyi Á, et al. Brain Cell Death Is Reduced With Cooling by 3.5°C to 5°C but Increased With Cooling by 8.5°C in a Piglet Asphyxia Model. Stroke. 2015 Urt;46(1):275-8.
20. Wood T, Osredkar D, Puchades M, Maes E, Falck M, Flatebø T, et al. Treatment temperature and insult severity influence the neuroprotective effects of therapeutic hypothermia. Sci Rep. 2016 Mar;6(1):23430.

Nuria Capdet, Gorane Beldarrain, Jon Ander Alart, Marc Chillida, Antonia Ángeles Álvarez, Daniel Alonso-Alconada

21. Davidson JO, Wassink G, Draghi V, Dhillon SK, Bennet L, Gunn AJ. Limited benefit of slow rewarming after cerebral hypothermia for global cerebral ischemia in near-term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019 Aza;39(11):2246-57.
22. Prabhakar NR. 2019 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Physiology.* 2020 Mar1;35(2):81-3.
23. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol.* 1992 Abe;12(12):5447-54.
24. Wang GL, Semenza GL. Purification and Characterization of Hypoxia-inducible Factor 1. *Journal of Biological Chemistry.* 1995 Urt;270(3):1230-7.
25. Ke Q, Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol.* 2006 Aza;70(5):1469-80.
26. Kallio PJ, Pongratz I, Gradin K, McGuire J, Poellinger L. Activation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ : Posttranscriptional regulation and conformational change by recruitment of the Arnt transcription factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997 Mai27;94(11):5667-72.
27. Richard DE, Berra E, Gothi e E, Roux D, Pouyssegur J. p42/p44 Mitogen-activated Protein Kinases Phosphorylate Hypoxia-inducible Factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and Enhance the Transcriptional Activity of HIF-1. *Journal of Biological Chemistry.* 1999 Aza;274(46):32631-7.
28. Busti F, Marchi G, Vianello A, Girelli D. Practical implications of the 2019 Nobel Prize in Physiology or Medicine: from molecular adaptation to hypoxia to novel anti-anemic drugs in the clinic. *Intern Emerg Med.* 2020 Ira;15(6):911-5.
29. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999 Mai;399(6733):271-5.
30. Ivan M, Kaelin WG. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Current Opinion in Genetics & Development.* 2001 Ots;11(1):27-34.
31. Groulx I, Lee S. Oxygen-Dependent Ubiquitination and Degradation of Hypoxia-Inducible Factor Requires Nuclear-Cytoplasmic Trafficking of the von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Protein. *Mol Cell Biol.* 2002 Abu;22(15):5319-36.
32. Ravi R, Mookerjee B, Bhujwala ZM, Sutter CH, Artemov D, Zeng Q, et al. Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ . *Genes Dev.* 2000 Urt1;14(1):34-44.
33. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIF $\alpha$  Targeted for VHL-Mediated Destruction by Proline Hydroxylation: Implications for O<sub>2</sub> Sensing. *Science.* 2001 Api20;292(5516):464-8.
34. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, et al. Targeting of HIF- $\alpha$  to the von Hippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O<sub>2</sub>-Regulated Prolyl Hydroxylation. *Science.* 2001 Api20;292(5516):468-72.
35. Jeong JW, Bae MK, Ahn MY, Kim SH, Sohn TK, Bae MH, et al. Regulation and Destabilization of HIF-1 $\alpha$  by ARD1-Mediated Acetylation. *Cell.* 2002 Aza;111(5):709-20.
36. Ruas JL, Poellinger L, Pereira T. Functional Analysis of Hypoxia-inducible Factor-1 $\alpha$ -mediated Transactivation. *Journal of Biological Chemistry.* 2002 Urr;277(41):38723-30.
37. Lando D, Peet DJ, Whelan DA, Gorman JJ, Whitelaw ML. Asparagine Hydroxylation of the HIF Transactivation Domain: A Hypoxic Switch. *Science.* 2002 Ots;295(5556):858-61.
38. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995 Eka6;92(12):5510-4.
39. Masson N, Ratcliffe PJ. HIF prolyl and asparaginyl hydroxylases in the biological response to intracellular O<sub>2</sub> levels. *Journal of Cell Science.* 2003 Abu1;116(15):3041-9.
40. Huang J, Zhao Q, Mooney SM, Lee FS. Sequence Determinants in Hypoxia-inducible Factor-1 $\alpha$  for Hydroxylation by the Prolyl Hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3. *Journal of Biological Chemistry.* 2002 Urr;277(42):39792-800.

41. Oehme F, Ellinghaus P, Kolkhof P, Smith TJ, Ramakrishnan S, Hütter J, et al. Overexpression of PH-4, a novel putative proline 4-hydroxylase, modulates activity of hypoxia-inducible transcription factors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002 Abu;296(2):343-9.
42. Lieb ME, Menzies K, Moschella MC, Ni R, Taubman MB. Mammalian *EGLN* genes have distinct patterns of mRNA expression and regulation. *Biochem Cell Biol*. 2002 Abu1;80(4):421-6.
43. Straussman R, Nejman D, Roberts D, Steinfeld I, Blum B, Benvenisty N, et al. Developmental programming of CpG island methylation profiles in the human genome. *Nat Struct Mol Biol*. 2009 Mai;16(5):564-71.
44. Trasler JM. Gamete imprinting: setting epigenetic patterns for the next generation. *Reprod Fertil Dev*. 2006;18(2):63.
45. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*. 2010 Urr;28(10):1057-68.
46. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends in Biochemical Sciences*. 2006 Ots;31(2):89-97.
47. Lopez-Serra L, Esteller M. Proteins that bind methylated DNA and human cancer: reading the wrong words. *Br J Cancer*. 2008 Eka;98(12):1881-5.
48. Ma Q, Xiong F, Zhang L. Gestational hypoxia and epigenetic programming of brain development disorders. *Drug Discovery Today*. 2014 Abe;19(12):1883-96.
49. Ma Q, Zhang L. Epigenetic programming of hypoxic-ischemic encephalopathy in response to fetal hypoxia. *Progress in Neurobiology*. 2015 Urt;124:28-48.
50. Mohr F, Döhner K, Buske C, Rawat VPS. TET Genes: new players in DNA demethylation and important determinants for stemness. *Experimental Hematology*. 2011 Mar;39(3):272-81.
51. Watson JA, Watson CJ, McCann A, Baugh J. Epigenetics: The epicenter of the hypoxic response. *Epigenetics*. 2010 Mai16;5(4):293-6.
52. Walczak-Drzewiecka A, Ratajewski M, Pułaski Ł, Dastyk J. DNA methylation-dependent suppression of HIF1A in an immature hematopoietic cell line HMC-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010 Urt;391(1):1028-32.
53. Koslowski M, Luxemburger U, Türeci Ö, Sahin U. Tumor-associated CpG demethylation augments hypoxia-induced effects by positive autoregulation of HIF-1 $\alpha$ . *Oncogene*. 2011 Ots17;30(7):876-82.
54. Herman JG, Latif F, Weng Y, Lerman MI, Zbar B, Liu S, et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994 Urr11;91(21):9700-4.
55. Place TL, Fitzgerald MP, Venkataraman S, Vorrink SU, Case AJ, Teoh MLT, et al. Aberrant Promoter CpG Methylation Is a Mechanism for Impaired PHD3 Expression in a Diverse Set of Malignant Cells. *Sturtevant J, argitaratzailea. PLoS ONE*. 2011 Urt28;6(1):e14617.
56. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet*. 2004 Uzt1;5(7):522-31.
57. Chan YC, Banerjee J, Choi SY, Sen CK. miR-210: The Master Hypoxamir: miR-210: The Master Hypoxamir. *Microcirculation*. 2012 Api;19(3):215-23.
58. Miller MA, Zachary JF. Mechanisms and Morphology of Cellular Injury, Adaptation, and Death. In: *Pathologic Basis of Veterinary Disease [Internet]*. Elsevier; 2017 [aipatua 2022ko azaroaren 3]. or. 2-43.e19. Eskuragarri: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323357753000011>
59. Wang F, Xiong L, Huang X, Zhao T, Wu L ying, Liu Z hui, et al. miR-210 suppresses BNIP3 to protect against the apoptosis of neural progenitor cells. *Stem Cell Research*. 2013 Uzt;11(1):657-67.

Nuria Capdet, Gorane Beldarrain, Jon Ander Alart, Marc Chillida, Antonia Ángeles Álvarez, Daniel Alonso-Alconada

60. Chio CC, Lin JW, Cheng HA, Chiu WT, Wang YH, Wang JJ, et al. MicroRNA-210 targets antiapoptotic Bcl-2 expression and mediates hypoxia-induced apoptosis of neuroblastoma cells. *Arch Toxicol.* 2013 Mar;87(3):459-68.
61. Perez-Perri JI, Acevedo JM, Wappner P. Epigenetics: New Questions on the Response to Hypoxia. *IJMS.* 2011 Uzt21;12(7):4705-21.
62. Hayes JJ, Hansen JC. Nucleosomes and the chromatin fiber. *Current Opinion in Genetics & Development.* 2001 Api;11(2):124-9.
63. Kouzarides T. SnapShot: Histone-Modifying Enzymes. *Cell.* 2007 Aza;131(4):822-822.e1.
64. Lawrence M, Daujat S, Schneider R. Lateral Thinking: How Histone Modifications Regulate Gene Expression. *Trends in Genetics.* 2016 Urt;32(1):42-56.
65. Kooistra SM, Helin K. Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012 Mai;13(5):297-311.
66. Xia X, Lemieux ME, Li W, Carroll JS, Brown M, Liu XS, et al. Integrative analysis of HIF binding and transactivation reveals its role in maintaining histone methylation homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 Mar17;106(11):4260-5.
67. Zhou X, Sun H, Chen H, Zavadil J, Kluz T, Arita A, et al. Hypoxia Induces Trimethylated H3 Lysine 4 by Inhibition of JARID1A Demethylase. *Cancer Research.* 2010 Mai15;70(10):4214-21.
68. Brandl A, Heinzl T, Krämer OH. Histone deacetylases: salesmen and customers in the post-translational modification market. *Biology of the Cell.* 2009 Api;101(4):193-205.
69. Arany Z, Huang LE, Eckner R, Bhattacharya S, Jiang C, Goldberg MA, et al. An essential role for p300/CBP in the cellular response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996 Aza12;93(23):12969-73.
70. Kato H, Tamamizu-Kato S, Shibasaki F. Histone Deacetylase 7 Associates with Hypoxia-inducible Factor 1 $\alpha$  and Increases Transcriptional Activity. *Journal of Biological Chemistry.* 2004 Urr;279(40):41966-74.
71. Seo HW, Kim EJ, Na H, Lee MO. Transcriptional activation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  by HDAC4 and HDAC5 involves differential recruitment of p300 and FIH-1. *FEBS Letters.* 2009 Urt5;583(1):55-60.
72. Kalkhoven E. CBP and p300: HATs for different occasions. *Biochemical Pharmacology.* 2004 Ira;68(6):1145-55.
73. Ruas JL, Berchner-Pfannschmidt U, Malik S, Gradin K, Fandrey J, Roeder RG, et al. Complex Regulation of the Transactivation Function of Hypoxia-inducible Factor-1 $\alpha$  by Direct Interaction with Two Distinct Domains of the CREB-binding Protein/p300. *Journal of Biological Chemistry.* 2010 Urt;285(4):2601-9.
74. Chen H, Yan Y, Davidson TL, Shinkai Y, Costa M. Hypoxic Stress Induces Dimethylated Histone H3 Lysine 9 through Histone Methyltransferase G9a in Mammalian Cells. *Cancer Research.* 2006 Ira15;66(18):9009-16.
75. Johnson AB, Denko N, Barton MC. Hypoxia induces a novel signature of chromatin modifications and global repression of transcription. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2008 Api;640(1-2):174-9.

## Baliteke ahabiak gernu-infekzioak saihesteko erabilgarriak izatea

### *Cranberries may lower the risk of urinary tract infections*

Asier Mitxelena Bengoetxea, Maria Areses Manrique eta Ainhoa Unzurrunzaga Diaz

Santa Marina Ospitalea

*asier.mitxelenabengoetxea@osakidetza.eus, maria.aresesmanrique@osakidetza.eus,  
ainhoa.unzurrunzagadiaz@osakidetza.eus*

#### Laburpena

---

Ikerketa asko egin dira, baina pertsona gutxirekin egindakoak eta kalitate eskasekoak gehienak. Emaizak oso desberdinak dira beren artean. Berrikuspen sistematikoetan ere emaitzak desberdinak izan dira. Azken berrikuspen sistematikoaren arabera, 14 pertsona tratatu behar dira ahabiekin horietako batek gernu-infekziorik ez izateko denbora horretan.

Gako-hitzak: ahabia, gernu-infekzioa, prebentzioa

#### Abstract

---

*There have been many studies but with few patients and of poor quality. The results are discordant, including systematic reviews. According to the latest systematic review, 14 people must be treated with cranberries to prevent one of them from having a urinary tract infection during treatment.*

*Keywords: cranberry, urinary tract infection, prevention.*

#### 1. Erreferentzia

---

Xia JY, Yang C, Xu DF, Xia H, Yang LG, Sun GJ. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. PLoS One. 2021 Sep 2;16(9):e0256992. doi: 10.1371/journal.pone.0256992.

#### 2. Galdera

---

- Pertsona (nori): gernu-infekzioak izan dituen edozein pertsona.
- Interbentzioa (zer): ahabiak.
- Konparazioa (zer): plazeboa.
- Helburua (zertarako): gernu-infekzioak, antibiotiko-dosia, albo-kalteak.

#### 3. Bilaketa

---

- Urine tract infection AND cranberries
- UpToDate; Dynamed; TripDataBase; Cochrane; Pubmed.

#### 4. Ikerketaren ezaugarriak

2021ean argitaratutako berrikuspen sistematikoa. Gernu-infekzioak edukitzeko arrisku altua duten pertsonak aztertzen dituzten ikerketak barne biltzen ditu soilik. PRISMA gidaliburuari jarraituz egin da. Metodologia egokia da. 23 ikerketa barne biltzen ditu. 3.979 gaixo dira denera.

#### 5. Balorazio kritikoa.

##### 1. Galdera argia? BAI.

- Gaixoak: gernu-infekzioa behin eta berriro izan dutenak edo gernu-infekzioa izateko arrisku altua dutenak: zaharrak, haurdunak, haurrak, kateterdunak eta maskuri neuropatikodunak.
- Interbentzioa: ahabiak (edozein modutara).
- Konparazioa: plazeboa.
- Helburua: gernu-infekzioa izan duten pertsonen kopurua.

##### 2. Artikulu mota egokia? BAI.

Ausazko entsegu klinikoak soilik aukeratu dira.

##### 3. Bilaketa egokia? BAI.

Bi ikertzailek egin dute artikuluen bilaketa eta hautaketa, kalitatearen ebaluazioa eta datuen bilketa. Web of science, Pubmed, Embase, Scopus eta Cochrane library erabili dituzte bilaketan. Erreferentzien jarraipena egin da. Ez da adituekin kontaktatu eta argitaratu gabeko ikerketak ez dira bilatu. Edozein hizkuntzatan argitaratutako artikulua bilatu dira.

##### 4. Ikerketen kalitate egokia? EZ.

Ikerketen kalitatea "Cochrane 'Risk of bias' assessment tool"-en bidez baloratu da. Gehienek alborapen-arrisku handiak dituzte.

##### 5. Ikerketak homogeneoak dira? EZ.

Heterogeneotasuna altua da (% 48).

#### 6. Emaitzak

1. taula. Emaitzak.

	N	Ahabiak	Plazeboa	AE	KT % 95	I2	TBK
<b>Denera (edozein)</b>	3.979	% 22	% 29	0.73	0.66-0.81	% 48	14
<b>Infekzioak izan dituzten emakumeak</b>	1.343	% 23	% 30	0.68	0.56-0.81	% 57	13
<b>Maskuri neuropatikoa</b>	307	% 26	% 32	0.8	0.57-1.14	% 37	-
<b>Haurrak</b>	364	% 18	% 30	0.55	0.31-0.97	% 49	8
<b>Haurdunak</b>	251	% 9	% 11	0.79	0.37-1.67	% 0	-
<b>Zaharrak</b>	1.274	% 22	% 29	0.89	0.75-1.05	% 60	-
<b>Kateterdunak</b>	410	% 14	% 29	0.49	0.49-0.73	% 14	7

N: pertsonen kopurua. AE: arrisku erlatiboa. KT: konfiantza-tartea. I2: heterogeneotasuna. TBK: tratatu beharreko kopurua.

#### 7. Iruzkinak

- Metodologia egokiko berrikuspena.
- Gaixoen kopurua handia da ikerketa guztien artean: 3.979.

- Baina ikerketa bakoitzak pertsona kopuru txikia du.
- Desberdintasun handiak daude ikerketen artean gernu-infekzioaren definizioan, ahabiosian, jarraipenaren iraupenean, metodologian eta lortutako emaitzetan.
- Berrikuspen sistematiko asko egin dira honen aurretik. Horietan ere emaitza kontrajarriak lortu dira, barne biltzen dituzten ikerketak desberdinak baitira.
- Gehienetan hobekuntza estatistikoki esanguratsuak lortu dira, baina 2012an Cochrane erakundeak egindakoan ez<sup>1</sup>.
- Horrengatik guztiagatik, berrikuspen sistematiko horretan lortutako emaitzak kalitate handiagoko ikerketa batean baieztatu beharko lirateke.
- Ahabiek ez dute albo-kalterik eta merkeak dira. Arazo nagusia denbora luzez ahabiak hartzean datza; izan ere, pertsona askok hartzeari uzten diote.

## 8. Beste erreferentzia batzuk

---

1. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10(10):CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.

Leire Ulacia, Aitziber Lizardi, Miren Josune Garcia de Andoin, Maitane Umerez, June Landa, Larraitz Leunda, Mikel Urretavizcaya, Idoia Beristain, Miren Ercilla

## Psoriasis: zer da eta nola trata dezakegu?

*Psoriasis, what is it and how can we treat it?*

Leire Ulacia Epelde<sup>1</sup>, Aitziber Lizardi Mutuberria<sup>2</sup>, Miren Josune Garcia de Andoin Barandiaran<sup>1</sup>, Maitane Umerez Igartua<sup>3</sup>, June Landa Alberdi<sup>1</sup>, Larraitz Leunda Eizmendi<sup>1</sup>, Mikel Urretavizcaya Anton<sup>4</sup>, Idoia Beristain Aramendi<sup>1</sup>, Miren Ercilla Liceaga<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Donostia Unibertsitate Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

<sup>2</sup>Elizondoko Lanbide Eskola

<sup>3</sup>Mendaro Ospitaleko Farmazia Zerbitzua

<sup>4</sup>Onkologikoa Fundazioko Farmazia Zerbitzua

*leireulacia@gmail.com*

### Laburpena

---

Psoriasis batez ere larruazaleko manifestazioak dituen gaixotasun kroniko immunologiko eta errepikakorra da. Gaixo gehienetan modu onberan agertzen den arren, pertsona batzuetan desgaitasun fisiko, sozial edo psikologikoa eragin dezake eta, ondorioz, gaixoaren bizi-kalitatean nabarmen eragin. Azken urteetan psoriasiaren terapeutikan aurrerapen handiak gertatu dira, batez ere terapia biologikoaren eskutik. Psoriasiaren agerpenean parte hartzen duten bitartekari desberdinetan eragiten duten tratamendu berriak garatu dira, eraginkortasun handikoak gainera, baina oraindik ere gaixotasun sendaezina izaten jarraitzen du.

Gako-hitzak: psoriasis, tratamendua, terapia biologikoak, larruazala, immunitate-sistema.

### Abstract

---

*Psoriasis is an immune-mediated chronic recurrent disease with mainly cutaneous manifestations. Although it manifests itself in a mild way in most patients, it can cause physical, social or psychological disability in some people, having a significant impact on the quality of their lives. There have been important advances in the treatment of psoriasis in the last years, specially in the field of biologic therapies. New highly effective treatments targeting different intermediaries involved on the onset of psoriasis have been developed, but psoriasis still remains an incurable disease.*

*Keywords: psoriasis, treatment, biologic therapies, skin, immune system.*

### 1. Sarrera

---



Psoriasis larruazaleko hanturazko gaixotasun kroniko eta errepikakorra da. Batez ere larruazaleko manifestazioak dituen gaixotasun sistemikotzat hartzen da, baina azazkal, artikulazio eta mukosetan ere eragin dezake.

Prebalentzia aldakorra da herrialdeen artean eta % 0,09-11,4 artean dago (1,2). Espainiari dagokionez % 2-3 bitartekoa da (3) eta edozein adin-tartetan ager daitezkeen arren, ohikoagoa da 50 eta 69 urte artekoen artean.

Etiologiari dagokionez, ez da guztiz ezagutzen, baina jakina da psoriasisaren garapenean faktore genetikoek zein ingurumenekok parte hartzen dutela. Ingurumen-faktoreen artean honakoak aurkitzen dira: infekzioak, traumatismoak, faktore endokrino eta metabolikoak, zenbait sendagai (beta-blokeatzaileak, kaltzio-antagonistak, angiotentsinaren entzima bihurtzailearen inhibitzaileak (AEBI), litioa, indometazina...), obesitatea, tabakoa, alkohola, estresa, klima eta urtaroa.

Psoriasisaren bilakaera klinikoa aldakorra da, arintze eta birgaixotzeekin, eta bitzta guztia edo hilabete batzuk soilik iraun dezake. Gainera, gaixo gehienetan modu onberan agertzen den arren, pertsona batzuetan desgaitasun fisiko, sozial edo psikologikoa eragin dezake, gaixoaren bizi-kalitatean nabarmen eraginez.

Historikoki, psoriasis nagusiki keratinozitoen hiperproliferazioaren ondoriozko gaixotasun bat bezala ikusi izan da. Hala ere, gaur egun jakina da psoriasis gaixotasun immunologiko konplexua dela eta immunitate-sistemako bitartekari ugari parte hartzen dutela, hala nola T linfozitoek, zelula dendritikok eta zitokinek (IL-23, IL-17 eta alfa tumorearen nekrosi-faktorea (alfa-TNF)) (4).

Aurrez aipatutako ingurumen-faktoreek immunitate-sisteman aldaketak eragin ditzakete eta zitokina proinflamatorioen seinaleen ondorioz epidermis gainazaleko zelula-ordezkapena azkartzen da, epidermisaren lodiera handituz. Bestalde, immunitate-sisteman parte hartzen duten zenbait zelulak (T linfozitoak, zelula dendritikok, neutrofilok) epidermisa eta dermisa infiltratzen dute, angiogenesisia areagotzen da dermisaren baskularizazioa handiagotuz eta, ondorioz, hantura sortzen da.

### 3. Klinika

---

Keratinozitoen hiperproliferazioa dela eta, zelulak metatzen dira azalean eta psoriasisaren bereizgarri diren larruazaleko lesioak agertzen dira: tamaina eta lodiera aldakorreko plaka eritematosoak, kolore gorrikoak, ezkatat josiak eta ondo definituak. Lesioak pitzatu egin daitezke eta baita azkura, mina eta odola eragin ere. Ukondo, belaun, buru-azal eta gorputz-enborrean agertzen dira batez ere, baina gorputzeko edozein ataletan ager daitezke.

Bestalde, psoriasis duten gaixoen % 30 inguruk artikulazioetan mina eta hantura izan ohi du, artropatia psoriasiko gisa ezagutzen dena (5).

Azken urteotan, psoriasis forma larriak pazienteen arrisku kardiobaskularrean eragina duten hainbat koerikortasunekin (diabetesa, hipertentsioa, sindrome metabolikoa eta obesitatea, esaterako) lotu dira (6) eta baita beste gaixotasun autoimmune batzuekin ere, hala nola hesteetako gaixotasun inflamatorioa, artritisa eta ubetitisa. Hori horrela, batez ere larruazalari eragiten dion gaixotasun sistemikotzat jotzen da psoriasis.

### 4. Psoriasis motak

---

Psoriasis mota bakarra dagoela pentsatzeko joera dago, baina hainbat forma daude. Forma ohikoena psoriasis arrunta edo plaketako psoriasis gisa ezagutzen da. Beste psoriasis mota batzuk psoriasis tantatan, alderantzizko psoriasis, psoriasis eritrodermikoa, psoriasis pustuloso eta artropatia psoriasikoa dira (7,8).

Leire Ulacia, Aitziber Lizardi, Miren Josune Garcia de Andoin, Maitane Umerez, June Landa, Larraitz Leunda, Mikel Urretavizcaya, Idoia Beristain, Miren Ercilla

## 5. Diagnosis

---

Diagnosis nagusiki klinikoa izaten da, aipatutako zeinu eta sintometan oinarrituta eta maiz azterketa fisikoa egitearekin nahikoa izaten da. Azaleko biopsia oso gutxitan behar izaten da gaixotasuna baieztatzeko. Bestalde, diagnostiko diferentziala egin behar da azaleko beste gaixotasunekin, hala nola dermatofitosiarekin, ptiriasi arrosarekin, dermatitis seborreikoarekin, dermatitis atopikoarekin, ukipeneko dermatitisarekin, mikosi fungoidearekin, liken lauarekin eta sifilis psoriasiformearekin (7).

Gainera, gaixoak artikulazioetako mina badu, erreumatologoak artikulazioetako azterketa egin beharko du.

## 6. Larritasun-maila

---

Psoriasis larritasun-mailaren arabera sailkatzeko garaian, lesioen hedapena, kokapena eta gaixotasunak bizi-kalitatean duen eragina izan behar dira kontuan. Eskala desberdinak daude larritasun-maila neurtzeko, BSA eta PASIa izanik saiakuntza kliniko eta praktika klinikoan gehien erabiltzen direnak.

**BSA (Body Surface Area):** larruzal psoriasikoaren azalera-portzentajea hartzen da kontuan eta esku-ahurra % 1 izango balitz bezala kontsideratzen da. Horrela, lesioek larruzalaren % 5 baino gutxiago hartzen badute, psoriasis arina izango da; % 5-10 bitartean moderatua, eta % 10 baino gehiago denean larria.

**PASI (Psoriasis Area and Severity Index):** eritema, lesioen indurazioa eta ezkatadura bereizita balioztatzen dira gorputzeko eremu desberdinetan (burua eta lepoa, goiko gorputz-adarrak, gorputzenborra eta beheko gorputz-adarrak). PASIaren balioa 0 (psoriasirik eza) 72 (larria) bitartekoa izan daiteke.

Bestalde, saiakuntza klinikoetan tratamenduen eraginkortasuna neurtzeko maiz PASI50, PASI75 eta PASI100 erantzuna izeneko parametroak erabiltzen dira, hau da, PASI eskalan % 50, % 75 edo % 100eko hobekuntza jasan duten gaixoen portzentajea. FDAk (*U.S. Food and Drug Administration*) PASI75 erantzuna ezarri zuen saiakuntza klinikoetarako eraginkortasun-neurri gisa, baina azken urteetan garatu diren tratamendu biologiko berrien eraginkortasun altua dela eta, PASI90 eta PASI100 erantzunak geroz eta gehiago erabiltzen hasi dira saiakuntza klinikoetan.

## 7. Tratamendua

---

Gaur egun ez dago psoriasis sendatzeko tratamendurik eta helburua sintomak hobetu eta lesioen larritasuna eta hedadura murriztea da. Tratamendu egokia aukeratzeko garaian gaixotasunaren larritasuna, lesioen hedadura eta kokapena, hantura-maila eta psoriasiak gaixoaren bizi-kalitatean duen eragina izan behar dira kontuan. Gainera, pertsona guztiek ez diote modu berean erantzuten tratamenduari.

Orokorrean, gaixotasuna arina, moderatua edo hedadura mugatukoa denean, tratamendua topikoa izaten da. Bestalde, psoriasiaren larritasun-maila moderatu/larria bada edo bizi-kalitatean duen eragina handia bada, tratamendu sistemikoak behar izaten dira. Gainera, oro har tratamendu sistemikoak behar izaten dituzten gaixoen tratamendu topikoen jarraipena ere behar izaten dute, sintomak arindu edo sendagai sistemikoen dosia gutxitu ahal izateko.

**Tratamendu topikoa** (9, 10)

Gorputz-atalaren arabera, formulazio topiko desberdinak erabil daitezke. Esaterako, eremu iletuetan lozioak, aparraketa gelak, hedadura zabaletarako krema eta emultsioak, eta, azkenik, eremu lehorretarako pomada eta ukenduak. Tratamendu topikoen desabantaila nagusia

- *Emolienteak eta hidratatzaileak*

Lesioak hobetzen laguntzen dute, lehortasuna eta azalaren pitzatzea ekiditen. Ezinbestekoak dira psoriasisaren tratamenduan eta normalki ez dira bakarrik erabiltzen, laguntzaile gisa baizik.

- *Keratolitikoak: azido salizilikoa, harrikatx-mundruna eta ditranola*

Plaken lodiera murrizten dute eta beste sendagai batzuk larruazalean sartzea errazten dute. Hori dela eta, beste tratamendu batzuen laguntzaile gisa erabil daitezke, hidratatzeko, pitzaduren agertzea saihesteko eta ezkatatzen kentzeko helburuarekin.

- *Kortikoide topikoak*

Kortikoideak baso-uzkurtzaileak, antiinflamatorioak, antimitotikoak eta immunozabatzatzaileak dira, plakak argituz eta hantura murriztuz jarduten dutenak. Efektu azkar eta eraginkorrak izaten dituzte, baina arintzearen iraupena nahiko laburra izaten da. Hori dela eta, aldizka eman behar dira iraupen laburreko zikloetan. Talde honetako farmako guztien desabantaila tratamendua eten ondoren gaixotasuna berriz aktibatzen arriskua da.

Bestalde, kortikoide guztiek ez dute eraginkortasun berdina eta horregatik potentzia baxukoak eremu finetan (aurpegian eta tolesturetan) erabiltzen dira eta potentzia handikoak buru-azalean, eskuetan, oinetan eta plaka lodiagoko eremuetan.

- *D bitaminaren analogoak: kaltzitriola, kaltzipotriola eta takaltzitola*

Keratinozitoen proliferazioa inhibitu eta hantura murrizten dute. Kortikoideen antzeko eraginkortasuna dute, nahiz eta erantzun klinikoa motelagoa izan ohi den eta arintze-aldi luzeagoak eragiten dituzten. Hala ere, kortikoideek baino segurtasun-profil hobea dute eta, hori dela eta, aukerako mantentze-tratamendua dira.

Bestalde, kortikoide topikoekin konbinatzen direnean, monoterapiaren baino eraginkorragoak dira eta horregatik azken urteetan kortikoide topikoen eta D bitaminaren eratorrien konbinazioak merkaturatu dira.

- *Erretinoideak*

Tazarotenoa da topikoki erabiltzen den erretinoide bakarra. A bitamina edo azido erretinoikoaren analogoa da eta azalaren aktibitate biologikoetan eragiten du, hala nola azaleko zelulen proliferazio eta diferentziazioan, immunitate-funtzioan, hanturan eta gantz-ekoizpenean.

Oro har, kortikoide edo D bitaminaren analogo topikoekin batera erabiltzen da, tazarotenoa bakarrik erabilita baino emaitza hobea lortzen direlako terapia konbinatuekin. Teratogenoa izanik, kontraindikatu dago haurdunaldian eta arretaz erabili behar da emankortasun-aldian dauden emakumeetan.

- *Takrolimusa eta pimekrolimusa*

Hantura gutxituz jarduten dute eta dermatitis atopikoan erabili ohi dira. Erabilgarriak dira aurpegi eta tolesturetan aurkitzen diren lesioak tratatzeko. Hala ere, azaleko tumoreen agerpenekin lotutako segurtasun-alertak direla eta, aldizkako tratamenduetan erabili behar dira eta ahalik eta dosi baxuenetan.

***Fototerapia eta fotokimioterapia (PUVA)***

Leire Ulacia, Aitziber Lizardi, Miren Josune Garcia de Andoin, Maitane Umerez, June Landa, Larraitz Leunda, Mikel Urretavizcaya, Idoia Beristain, Miren Ercilla

Psoriasisia duten gaixo gehienek hobera egiten dute udan, eguzkiaren esposizioari eta inguruneke hezetasunaren gehikuntzari esker, azala hidratatuago mantentzen baita. Gertakizun honetan oinarritzen dira fototerapia eta fotokimioterapia. Tratamendu topikoaren eta sistemikoaren arteko terapiak dira eta tratamendu topikoak eraginkorrak izan ez direnean edo lesioen hedadura zabala denean erabiltzen dira.

Erabiltzen diren argi-izpien arabera, bi tratamendu mota bereiz daitezke. Alde batetik, A motako izpi ultramoreak (UV-A) daude, uhin-luzera zabalekoak eta larruazala zeharkatzeko gaitasun txikia dutenak. Izpi hauek psoraleno izeneko substantzia fotosentikortzailearekin batera erabili behar dira eta PUVA (Psoraleno + UVA) edo fotokimioterapia gisa ezagutzen da.

Bestalde, B motako izpi ultramoreak (UV-B) daude, larruazala zeharkatzeko gaitasun handiagoa dutenak. Izpi hauek erabiltzen direnean ez da sendagai laguntzailerik hartu behar eta fototerapia bezala ezagutzen da.

Funtsezkoa da erradiazioarekiko esposizioaren kontrol zorrotza egitea albo-ondorio desiragaitzak ekiditeko, melanoma edo beste azaleko neoplasia batzuen agerpena, esaterako.

**Gaixotasuna aldatzen duten tratamendu sistemiko konbentzionalak** (azitretina, ziklosporina, metotrexatoa, apremilasta, dimetilfumaratoa)

Psoriasisia larria edo zabala denean, edo tratamendu topikoekin gaixotasunaren kontrola egokia ez denean erabiltzen dira. Eraginkortasun handiko sendagaiak diren arren, monitorizatu egin behar dira eragin desiragaitzak kontrolatu ahal izateko.

Talde honetako sendagai erabilienean metotrexatoa da eta oso eraginkorra da, baita artropatia psoriasikoan ere. Dosi baxuetan erabiltzen da hantura-contrako eraginagatik, baina gaixo batzuetan tratamendua bertan behera utzi behar izaten da urdail eta hesteetako albo-ondorioak eta odol- edo gibel-toxikotasuna direla eta.

### **Terapia biologikoa**

DNA (azido desoxirribonukleiko) birkonbinatuaren teknologia bidez garatzen diren sendagaiak dira eta psoriasisaren agerpenean parte hartzen duten bitartekari desberdinetan (alfa-TNF, interleukina...) eragiten dute, hantura-maila gutxituz.

Psoriasis moderatu/larria duten gaixoetan erabiltzen dira, tratamendu sistemiko konbentzionalak edo/eta fototerapia toleratzen ez direnean, horiek eraginkorrak izan ez direnean edo kontraindikatuak daudenean. Gainera, monoterapian edo tratamendu sistemiko konbentzionalarekin batera erabili daitezke.

Azken urteetan, zitokina edo bitartekari desberdinak blokeatzen dituzten sendagai berri ugari garatu dira, posologia, segurtasun-profil, kontraindikazio eta eraginkortasun desberdinekin. Gainera, gehienak gaixoak berak autoadministratzen ditu larruazalpetik.

Jarraian gaur egun psoriasisaren tratamenduan erabiltzen diren ohizko terapia biologikoen zerrenda:

- Alfa-TNF inhibitzaileak: etanerzepta, adalimumaba, infliximaba, zertolizumaba.
- IL-12 eta IL-23aren inhibitzailea: ustekinumaba.
- IL-17aren inhibitzaileak: sekukinumaba, ixekizumaba, brodalumaba.
- IL-23aren inhibitzaileak: guselkumaba, tildrakizumaba, risankizumaba.

Terapia biologikoen eragin desiragaitzen artean, ohikoenak infekzioak dira (goiko arnas aparatuko infekzioak, tuberkulosia, herpes sinplea, zoster herpesa, kandidiasia, konjuntibitisa...) eta baita hipersentikortasun eta injekzio-lekuetako erreakzioak ere. Gainera, ohikoak ez diren arren, gaixotasun desmielinizatzaileen sintomak, bihotz-gutxiegitasuna eta tumoreen agerpenak jakinarazi dira zenbait terapia biologikorekin tratamenduan zeuden gaixoetan. Hori dela eta, ezinbestekoa da albo-ondorioak gertutik monitorizatzea, ez baitakigu haien epe luzeko segurtasuna.

## 8. Farmazialarien papera psoriasian

---

Esan bezala, gaur egun psoriasis gaixotasun sendaezina da eta tratamendua sintomak eta zeinuak arintzean datza. Hala ere, azken urteotan sendagai ugari agertu dira, terapia biologikoen alorrean batik bat, eta aurrerapen handia ekarri dute psoriasiaren terapeutikan, oso sendagai eraginkorrak baitira.

Hala ere, ez daude salbuetsita, eta kontuz erabili behar dira, beti ere espezialista batek gainbegiratuta. Farmazialariaren lana da epe luzeko segurtasun-arazoak behatzea eta eragin desiragaitzen kudeaketan medikuarekin elkarlanean jardutea. Gainera, tratamenduarekiko atxikidura faltak tratamenduaren eraginkortasunean eragin zuzena du eta farmazialariek atxikidura falta horiek antzeman ditzakete gaixoei tratamenduak dispensatzeko garaian. Horrela, farmazialariek, betiere gaixoarekin hitz egin ostean eta atxikidura ezaren arrazoiak zein diren jakinda, estrategia desberdinen bidez, bai hezkuntzakoak eta baita jokabidekoak ere, gaixoak tratamenduarekiko duen atxikidura hobetzen lagun dezakete.

## 9. Erreferentziak

---

1. Global report on psoriasis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016[Kontsulta 2022-04-01]. 44 or. Eskuragarri: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf?ua=1)
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(2):205-12.
3. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas dermo-sifiliogr.* 2014; 105 (5): 504-9.
4. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605-1613.
5. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 957-970.
6. Borbolla Schega I, López Zertuche D, Diaz Greene EJ, Rodríguez Weber FL. Psoriasis e implicaciones cardiovasculares. *Acta Med Grupo Ángeles.* 2021;19(2):253-7.
7. Naya Cendón C, Couceiro Rodríguez C, Correa Precedo CM. Guía clínica Fisterra de Psoriasis. Barcelona: Elsevier España; 2021. 14 or. [Kontsulta 2022-04-01]. Eskuragarri: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/psoriasis/#sec0>
8. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021; 397(10281):1301-1315.
9. Actualización en el tratamiento de la psoriasis. Infac [Internet]. 2011 [Kontsulta 2022-04-01]; 19 (3): 1-9. Eskuragarri: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2011/eu\\_def/adjuntos/INFAC\\_v19\\_n3.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2011/eu_def/adjuntos/INFAC_v19_n3.pdf)
10. Salvador A, Esquisabel A. Dermofarmazia osasuna kanpoaldetik zaintzea [Internet]. Bilbo: Euskal Herriko Unibertsitatea, Argitalpen Zerbitzua; 2016 [Kontsulta 2022-03-29]. 195 or. Eskuragarri: <https://web-argitalpena.adm.ehu.es/pdf/UCH00164337.pdf>

## **Medikamentuen informazioa: INFAC, botika berrien eta i-botika fitxen azken hilabeteak(2022ko ekainetik abendura)**

*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.

Sendagaiak zentzuz erabiltzea: gomendioak osasun profesionalentzat sendagaien erabilera hobetzeko.

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.

### **1. Erizainaren indikazioa: prozesu arinetarako sendagaien gida**

---

Gizartea zahartu ahala eta gaixotasun kronikoen eta multimorbiditatearen prebalentzia handitu ahala, lehen mailako arretako eredu berriak garatzen ari dira egoera berriei erantzuteko, eta, eredu horien barruan, erizaintzako profesionalak sendagaiak indikatuzko prozesuetan parte hartzea lagungarria izan daiteke osasun-arretaren irispidea, efizientzia eta kalitatea hobetzeko.

Euskadiko lehen mailako arretarako estrategiarekin bat, Osakidetzako lehen mailako arretako zentroetan, erizaintza-prozedura jakin batzuk hedatzen aritu dira prozesu arin automugatuak artatzeko. Legediaren arabera (954/2015 Errege Dekretua, 1302/2018 Errege Dekretua, Osasun sailburuaren 2019ko agindua), Osakidetzako erizainek modu autonomoan indikatu ditzakete mediku-preskripziorik behar ez duten sendagaiak, Presbideko dispensatze-agindu baten bidez.

Osakidetzak baditu zehaztuta prozesu arin automugatu batzuk, bai helduetan bai pediatrian: katarroa/hotzeria, eztarriko mina, sukarra, beherakoa, goragaleak eta gorakoak. Prozesu arin automugatuekiko arreta osasun-hezkuntzara, autozainketara eta desmedikalizaziora bideratu behar da nagusiki. Prozesu horietan ez dago beti sendagairik indikatuta. Horregatik, garrantzitsua da zehaztea sendagai horiek zer egoeratan dauden indikatuta, eta tratamenduek zer iraupen eduki behar duten, sendagaiak zuhurtziaz erabiltzeko irizpideetan oinarrituta eta neurri ez-farmakologikoen eta hezkuntzako osagarri gisa.

Buletin honen helburua da sendagaien egokitzapena eta erabilera orientatzea erizainaren indikazioaren testuinguruan lehen mailako arretan ohikoenak diren prozesu arinetan, erabilerari buruzko informazio praktikoa gehituta.

## 2. Hipertentsio arterialaren tratamendu farmakologikoa eguneratzea

2014an, Osakidetzaren Hipertentsio Arterialari buruzko Praktika Klinikoaren Gida (PKG) 3. aldiz eguneratuta argitaratu zen. Harrezkero saiakuntza kliniko ausazkotu berri batzuk argitaratu dira, hala nola SPRINT azterlana eta HOPE-3 azterlana, bai eta berrikuspen sistematiko eta metaanlisi ugari ere. Halaber, eguneratu egin dira HTAri buruzko erreferentziako PKG nagusiak. Osakidetzako PKG berriz eguneratzea aurreikusita ez dagoenez, komenigarritzat jo da gida horiek berrikustea eta 2014an emandako gomendioak aldatzen ote dituzten eta zer neurritan aldatzen dituzten ebaluatzea. Gainera, tratamendu antihipertentsiboarendepreskripzioari buruzko ebidentzia berrikusi da.

Hemen ez da espezifikoki aztertzen HTAren tratamendu ez-farmakologikoa; alegia, dieta osasungarria izatea, ariketa fisikoa egitea, tabakoa erretzeari uztea edo alkoholaren kontsumoa murriztea. Hala ere, zalantzarik gabe, biztanlerian arrisku kardiobaskularra murrizteak interbentzio horiek guztiak barne hartu behar ditu, batez ere paziente hipertentsoetan, eta horietan proposatu behar dira, tratamendu farmakologikoa hasi ala ez.

Aztertzen diren aldeak: HTAren definizioa eta sailkapena; tratamenduaren hasiera: zer zifratatik aurrera eta zer pazientetan; xede-zifrak eta SPRINT azterlanak; tratamendu farmakologikoa aukeratzea; kronoterapiari buruzko informazioa eta depreskripzioaren aukera.

## 3. Hormona bidezko kontrazepzioa eguneratzea

Buletin honen helburua da eraginkortasunari eta ondorio kaltegarriari buruzko egungo ebidentzia berrikustea, eta profesionali informazioa ematea antisorgailu hormonal egokiena hautatzen jakin dezaten.

Aholku antikontzeptiboak eskuragarri dauden metodo guztiei buruzko informazioa eman behar du, bai eta haietako bakoitzaren abantailei eta desabantailei buruz, norberak askatasunez aukera dezan bere premietara ondoen egokitzen dena, zenbait faktore aintzat hartuta (ekintza-iraupena, pautu betetzeko erraztasuna, kontrako efektuak, etab.).

Hormona bidezko antisorgailu guztien eraginkortasuna handia da, baina inplanteek eta umetoki barneko gailuek ekintza-iraupen luzeagoa dute. Odoljario irregularraren patroia da bertan behera uzteko arrazoi nagusietako bat eta sarriago gertatzen da progestagenoa soilik duten hormona bidezko antisorgailuekin eta etinilestradiol-dosi baxua duten hormona bidezko antisorgailu konbinatuekin.

Tronboenbolismobenosoa antisorgailu konbinatuen ezohiko efektuetako bat da, eta, emakume osasuntsuetan arriskua txikia bada ere, arrisku hori minimizatzeko etinilestradiol-dosi txikiak erabiltzea komeni da.

Tronbosi-arrisku handiena duten erabiltzaileei progestagenoa soilik duen metodo bat eman dakieke; metodo horren eragozpen nagusia da odoljario irregularrak eragiten dituela.

Antisorgailuen aholkuen barruan, sexu-transmisiozko gaixotasunei buruzko informazioa eman behar da beti.

## 4. Sendagaiak zentzuz erabiltzeko gomendioak

"Sendagaiak zentzuz erabiltzeko gomendioak" aldizkako argitalpen bat da, eta osasun-langileei sendagai-talde jakin batzuk erabiltzeko gomendio espezifikoak ematea du helburu; izan ere, hobekuntza-eremuak hauteman dira sendagai-talde horietan, eta herritarrek farmazia-prestazio egoki eta kalitatekoa jaso dezatela nahi dugu, gure osasun-sistemaren jasagarritasunari laguntze aldera.

## 5. D bitamina helduengan

Osakidetzan D bitaminaren determinazioek gora egin dute, nazioartean gertatu den bezala. Era berean, azken 7 urteetan biderkatu egin da D bitaminaren gehigarrien kontsumoa Euskadin. Gaur

## INFAC

egun, eztabaida handia dago, D bitaminaren justifikaziorik gabeko erabilera geldiaraztea bultzatzen duena eta baita egokitzapen-irizpideak aplikatzeko beharra azpimarratzen duena ere.

Nazioarteko erakunde gehienek onartzen dute 25-(OH)D-ren normaltasun-maila 12-20 ng/ml artekoa dela eta biztanleriaren % 97,5entzat 20 ng/ml-ko kontzentrazioa nahikoa dela hezur-oreka egokia mantentzeko. Kontzentrazio handiek kontrako ondorioak eragin ditzakete (hiperkaltzemia, hiperkaltziuria, etab.). Gaur egun, eskura dagoen ebidentziak ez du justifikatzen D bitaminaren baheketa biztanleria orokorrean.

Hezurrez kanpoko osasun-emaizetan D bitaminaren eraginkortasunik eza agerian geratu da. Hori dela eta, gehigarriek hezurretako osasunari eustea izango dute helburu, nahiz eta ez dagoen horren aldeko ebidentzia sendorik (errakitismo, osteomalazia eta osteoporosi kasuetan izan ezik).

Argitalpen honetan zehazten da zeintzuk diren gehigarriak emateko indikazioak eta noiz baloratu behar den depreskripzioa.

## 6. Hipogluzemiatzaileen desintentsifikazioa adineko pertsonetan

HbA1c maila da diabetesa duten pertsonen gluzemia-kontrolaren neurri estandarra, baina adineko pertsonen kasuan, zeintzuek heterogeneotasun kliniko, kognitibo eta funtzional handia duten, onargarriak dira orientazioko helburu-zifrak bezain zorrotzak ez diren helburuak.

Adineko pertsona hauskorretan, patologia anitzekoetan, dementsia dutenetan, bizi-itxaropen mugatua dutenetan edo iraupen luzeko diabetesa dutenetan, hau da, kontrol gluzemiko zorrotza onuragarria dela frogatzen duen ebidentziarik ez dutenetan, % 8-8,5etik beherako HbA1c mailak onar daitezke.

Paziente horien kasuan, tratamendua indibidualizatzea eta, batez ere, desareagotzea proposatzen da bizi-kalitatea hobetzeko eta hipogluzemia-arriskua eta horren ondorioak (erorketak, narriadura kognitiboa eta ospitalizazioa) handitzen dituzten gaintratamenduak saihesteko.

Tratamendu antidiabetikoarendesintentsifikazioa proposatzeko orduan, kontuan hartu behar dira diabetesa duten pertsonen lehentasunak, beharrak eta balioak, eta haiekin adostu behar dira bilatzen diren helburuak.

Herritarrei sendagaiei buruzko informazioa ematen dien txostena da i-botika. Azken hilabeteetan honako fitxa hau argitaratu da herritarrei zuzenduta:

## 7. Kolesterol-maila ez da faktore bakarra

Garrantzitsua da arrisku kardiobaskularra eragiten duten faktoreen multzoa baloratzea eta ez soilik kolesterol-maila. Kolesterol-maila jaitea geure burua babesteko har dezakegun neurrietako bat da.

Arrisku kardiobaskularra ez bada altua, bizimodu osasungarria jarraitzea da aukera onena. Arrisku kardiobaskularra altua baldin bada, aurrekoaz gain estatina bat gehitzea ere beharrezkoa izan daiteke.

Estatinak kolesterol-maila jaisten duten medikamentuak dira. Eraginkorrek dira gaixotasun kardiobaskularrak prebenitzeko (batez ere bihotzekoa, iktusa... izan dutenen kasuan edo hauek izateko arrisku altua dutenen kasuan).

Izan ditzaketen albo-ondorioak normalean arinak izaten dira: mina, makalaldi muskularra eta digestio-arazoak. Kasu gutxi batzuetan diabetesa, kalte hepatikoa edo oroimen-galera eragin dezakete.

## 8. Farma-kutsadura: sendagaien ingurumen-inpaktua

Sendagaiak beharrezkoak diren arren, ingurumenean ondorio kaltegarriak dituzte.



Nola iristen dira medikamentuak naturara?

- Ezinbestean, medikamentuen kontsumoarekin eta iraizketarekin: gernuan eta eginkarietan, dutxako uretan (larruzalean aplikatutako medikamentuak berarekin eramanda).
- Iraungitako edo kontsumitu gabeko sendagaiak modu desegokian baztertuz (zaborra, harraska, komuna...).

Horrela, uretara eta lurzoruetara iristen dira, eta bi modutan eragin diezaiekete izaki bizidunei (algei, landareei, animaliei, pertsoniei...): zuzenean eta elikatze-katearen bidez. Gainera, denbora luzez iraun dezakete eta metatu egin daitezke, naturan duten eragin negatiboa handituz.

Zer egin dezaket sendagaien ingurumen-inpaktua murrizteko? Utzi beti iraungitako sendagaiak, behar ez dituzun sendagaiak, sendagai-kutxak eta ontzi hutsak farmaziaren SIGRE edukiontzian. SIGREk hondakin horien tratamendu egokia ziurtatzen du.

Joseba Pineda, Aitziber Mendiguren

## Medikamentuak arrazoiz preskribatzen ikasteko gidaliburua, kasu klinikoetan oinarrituta

*Clinical case-based guidebook for learning rational drug prescribing*

Joseba Pineda, Aitziber Mendiguren

Farmakologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea  
Euskal Herriko Unibertsitatea

aitziber.mendiguren@ehu.eus

### Laburpena

---

Kasu klinikoetan oinarritutako medikamentuak arrazoiz preskribatzen ikasteko ikasmaterial digital hau Medikuntzako, Farmaziako, Odontologiako eta Fisioterapiako ikasleei zuzenduta dago. Lanak 10 kasu kliniko biltzen ditu: infekzioa, arnas aparatuko eta digestio-aparatuko gaixotasunak, gaixotasun kardiobaskularrak (hipertentsio arteriala eta bihotz-gutxiegitasuna), hiperkolesterolemia, mina, gaixotasun psikiatrikoak eta neurologikoak. Beherago agertzen den estekan deskarga daiteke.

Gako-hitzak: kasu klinikoak, preskripzio arrazionalerako pausoak, onura/arrisku erlazioa, erabaki terapeutiko sistematizatua.

### Abstract

---

*This digital book on learning how to prescribe drugs based on clinical cases is aimed at students of Medicine, Pharmacy, Dentistry and Physiotherapy. The work includes 10 clinical cases: infection, diseases of the respiratory system and digestive system, cardiovascular diseases (hypertension and heart failure), hypercholesterolemia, pain, psychiatric and neurological diseases. It can be downloaded from the link below.*

*Keywords: clinical cases, steps for rational prescription, benefit/risk ratio, systematized therapeutic decisions.*

### 1. Helburuak

---

Ikasmaterial honen helburua da **kasu klinikoetan oinarrituta preskripzio arrazionala era praktikoan nola** egin ikastea, hala nola osasun-arloko ikasleak **bana-banako erabaki terapeutikoak era sistematizatuan hartzen** ikastea. Horretarako, ikasmaterialean Osasunaren Mundu Erakundeak preskripzio arrazionalerako zehazten dituen pausoak lantzen dira. Hain zuzen, kasu kliniko batetik abiatuta ikasleak hurrengo ekintzak egin beharko ditu: pazientearen osagai nagusiak identifikatu, farmakoaren onura/arrisku erlazioei buruzko ebidentzia zientifikoak kritikoki balioztatu, erabaki terapeutikoak sistematikoki argudiatu eta farmakorik egokiena aukeratu. Farmakoa aukeratuta, espezialitate farmazeutikorik egokiena hautatzen eta espezialitate horren gaineko informazio nagusia zehazten ikasiko du (preskripzio-fitxa). Ikaslea aukeratutako espezialitatearen segurtasunari buruzko informazioa pazienteari era egokian adierazten trebatuko da (segurtasun-fitxa). Gidaliburu honetan,

arazoetan oinarrituriko ikaskuntza deritzon metodologia erabiliko da; hau da, galdera pizgarriak erabilia, ikasketa-prozesu osoa eta metaikasketa bultzatuko da.

## 2. Norentzat

Ikasmaterial hau bereziki Medikuntzako ikasleei zuzenduta dago, Farmakologia Mediko Aplikatua irakasgai erabiltzeko. Era berean, Farmaziako Graduko ikasleentzat ere baliagarria izango da, zehazki Farmazia Klinikoa eta Farmakoterapia irakasgaiarako. Azkenik, osasun-arloko graduatan, beste irakasgai batzuetan erabilgarria izango da: Odontologiako "Farmakologia Orokorra eta Klinikoa" eta "Farmakologia Aplikatua eta Larrialdiak Odontologian", Medikuntzako "Farmakologia Medikoaren Oinarriak", Farmaziako "Farmakologia I" eta "Farmakologia II" edo Fisioterapiako "Farmakologia Fisioterapian" irakasgaietarako.

## 3. Edukia

Lanak hamar kasu kliniko biltzen ditu. Lehenengoak infekzioa duen ume baten kasua deskribatzen du. Bigarren eta hirugarren kasu klinikoetan, hurrenez hurren, arnas aparatuko gaixotasunetan eta digestio-aparatuko gaixotasunetan preskripzio arrazionala egiteko pausoak landuko dira. Laugarren eta bosgarren kasu klinikoek, berriz, gaixotasun kardiobaskularrei (hipertentsio arterialari edota bihotz-gutxiegitasunari) egiten diete erreferentzia. Seigarrenean, kolesterol-maila altua denean preskripzio arrazionala egiten ikasiko da. Zazpigarren eta zortzigarren kasu klinikoetan, berriz, paziente batek hantura edota mina pairatzen dituen erabaki terapeutikoa era sistematizatuan nola hartu landuko da. Bukatzeko, bederatzigarren eta hamargarren kasu klinikoetan, hurrenez hurren, desoreka psikiatrikoetan eta gaixotasun neurologikoetan preskripzio arrazionala egiteko pausoak landuko dira.

## 4. Informazio gehiago



Medikamentuak arazoiz preskribatzen  
ikasteko GIDALIBURUA,  
kasu klinikoetan oinarrituta

Egileak: Joseba Pineda eta Aitziber Mendiguren.  
Farmakologia saila.  
ISBN zenbakia: 978-84-9860-956-1

EUSKARAREN ARLOKO ERREKTOREORDETZAREN SARE  
ARGITALPENA

Liburu hauak UPV/EHUko Euskararen Arloko Errektoreordetzaren dirudiagutzat  
jaso da

**Izenburua:** *Medikamentuak arazoiz preskribatzen ikasteko gidaliburua, kasu klinikoetan oinarrituta*

**Gaia:** Medikuntza

**Orrialdeak:** 85

**Edizio data:** 2014

**ISBN:** 978-84-9860-956-1

**Hizkuntza:** Euskara

**EDITORIALA:** Euskal Herriko Unibertsitatea. Argitarapen Zerbitzua

**Ondorengo estekan liburua pdf formatuan deskargatu daiteke:**

<https://ikasmaterialak.ehu.eus/medikuntza/medikamentuak-arrazoiz>

Ibane Aizpurua-Perez, Amaia Arregi, David Gonzalez, Maite Aguinaga, Ainitze Labaka, Joana Perez-Tejada

## **Gizarte-laguntzan oinarrituriko esku-hartze pilotu batek bularreko minbizidun pazienteen aurre-egite estrategietan duen eraginaren azterketa**

*Analysis of the effect of a pilot peer support intervention on breast cancer patients' coping strategies*

Ibane Aizpurua-Perez<sup>1</sup>, Amaia Arregi<sup>1</sup>, David Gonzalez<sup>2</sup>, Maite Aguinaga<sup>2</sup>, Ainitze Labaka<sup>1,3</sup>, Joana Perez-Tejada<sup>2</sup>

Oinarritzko Psikologia Prozesuak eta Garapena Saila, UPV/EHU<sup>1</sup>

Onkologikoa Fundazioa<sup>2</sup>

Erizaintza II Saila, UPV/EHU<sup>3</sup>

*ibane.aizpurua@ehu.eus*

### **Laburpena**

---

Minbizidun pazienteen ingurune hurbilak asetzen ez dituen premiei erantzuteko, berdinen arteko gizarte-laguntzako programak sortu dira azken urteotan. Luzetarako saiakuntza kliniko batean kokatzen den ikerketa honen helburua izan da aztertzea zer eragin duen berdinen arteko gizarte-laguntzako esku-hartze batek estresari aurre egiteko estrategia ezberdinetan, Gipuzkoako Onkologikoa Fundazioan bularreko minbiziaz diagnostikatutako emakumeen artean eta bularreko minbizia gauditutako boluntarioek trukaturako laguntza oinarri hartuta. Esku-hartzea 6 edo 8 gizarte-laguntzako saioz osatu zen, bakoitzean paziente batek eta boluntario batek parte hartu zutelarik. Emaizek islatzen dutenez, talde esperimentaleko emakumeek umorea bezalako aurre-egite egokitzaila gehiago erabili zuten eta ezeztapena bezalako aurre-egite ez-egokitzaila, aldiz, neurri txikiagoan. Gainera, kimioterapia jaso zuten kontrol-taldeko parte-hartzaileen artean umorearen erabilera urriagoa egin zen, jaso ez zutenekin alderatuta. Gure aurkikuntzek iradokitzen dute berdinen arteko gizarte-laguntzako programek arintzen lagun dezaketela esperientzia kaltegarriek pazienteen osasunean izan dezaketen eragin negatiboa, estresari aurre egiteko estrategia egokitzailak sustatuz eta ez-egokitzailak murriztuz.

Gako-hitzak: bularreko minbizia, gizarte-laguntza, aurre egiteko estrategiak, umorea, ezeztapena.

### **Abstract**

---

*In cancer patients, peer support programs have emerged in recent years with the aim of meeting the social support needs not covered by the patients' close environment. This research project is framed within a longitudinal clinical trial and aimed to analyse the impact of a peer support program on coping strategies in breast cancer patients from the Onkologikoa Foundation of Gipuzkoa, based on the support provided by people who have faced similar challenges or problems. The intervention*

*consisted of 6 or 8 sessions of social support involving a patient and a volunteer. The results show that women in the intervention group used adaptive coping strategies such as humor to a greater extent and non-adaptive coping strategies such as denial to a lesser extent. In addition, a lower use of humor was observed among those participants in the control group who received chemotherapy compared to those who did not. These results suggest that peer support programs can help reduce the negative impact of harmful experiences on the health of breast cancer patients, specifically by promoting adaptive coping strategies and reducing non-adaptive ones.*

*Keywords: breast neoplasms, peer-support, coping, humour, denial.*

Bidalia: 21/09/07

Onartua: 22/11/20

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2023.410>

## 1. Sarrera eta motibazioa

---

Bularreko minbizia da mundu-mailan emakumeei eragiten dien minbizi ohikoena, eta Espainian heriotza-tasa handiena sortzen duen tumore mota da (1). Tratamenduetan, prebentzioan eta detekzio-tekniketan egindako hobekuntzek minbiziaren biziraupen-indizeak nabarmen handitu dituzten arren, diagnostikoak luze irauten duten osasun-ondorioak ekartzen ditu. Zenbait ikerketaren arabera, bularreko minbizia duten pazienteen % 30ek, gutxi gorabehera, egokitzapen-zailtasunak adierazten ditu (2,3) eta % 22 inguruk osasunari loturiko bizi-kalitatearen narriadura larria erakusten du (4). Zentzu horretan, zenbait aldagaik, hala nola minbiziaren estadioak edo tratamendu motak, pazienteen ongizatean eragin handia dutela ikusi da, eta azken hori bereziki pazienteen eguneroko funtzionamendurako faktore kaltegarrienetako bat dela diote hainbat ikerketak, sortzen dituen ondorio fisiko eta psikologikoak direla eta (5). Tratamendu desberdinen artean (batez ere, kirurgia, erradioterapia, kimioterapia eta hormonoterapia), kimioterapia da gaur egun pazienteengan estres-maila handiena eragiten duena (6), distres emozionala eta sintoma fisiko ugari sor baititzake, tratamendua amaitu ondoren ere iraun dezaketenak (7,8).

Gaixotasunarekiko egokitzapenari zein bizi-kalitatearen hobekuntzari loturiko faktore garrantzitsu bat aurre-egite mota da (9). Lazarus eta Folkman-ek (1984) baliabide pertsonalak gainditzen dituzten kanpo- eta/edo barne-egoerak kudeatzeko ezagutza eta portaera-ahaleginak bezala definitu zituzten aurre egiteko estrategiak. Zehazki, literaturak iradokitzen du zenbait estrategia beste batzuk baino egokitzailleagoak izan daitezkeela. Horrela, aurre egiteko estrategia egokitzailleak, oro har, aurre egiteko prozesu eraikitzaileagoak sustatuz gaixotasuna jasaten duten gizabanakoei mesede egin diezaiekeen bitartean, estrategia ez-egokitzailleak ez dira hain erabilgarritzat edo funtzionaltzat jotzen (11). Hala, ukapena eta ekiditea bezalako aurre egiteko estrategia ez-egokitzailleak ongizate-maila baxu eta antsietate- eta depresio-sintoma gehiagorekin erlazionatu dira bularreko minbizidun pazienteetan (9,12,13). Horrez gain, kimioterapia jasotzek ere etsipena, antsietate-kezka eta ekiditea bezalako estrategia ez-egokitzailleen erabilera areagotzen duela berriki baieztatu du azterlan batek (14). Aurre egiteko estrategia egokitzailleei dagokienez, emaitza psikologiko hobegoekin lotuta egoteaz gain (15), gizarte-laguntzaren pertzepzio altuagoekin ere erlazionatu izan dira bularreko minbiziaren diagnostikoa jaso berri duten emakumeen artean (16).

Zentzu horretan, pazientearen ingurune hurbilak emandako gizarte-laguntzak funtsezko eginkizuna betetzen du gaixotasunaren egokitzapen-prozesuan eta tratamenduekin zerikusia duten antsietate- eta depresio-mailen murrizketan (17). Hala ere, ikerketa batzuek diotenez, pazienteen zenbait premia, hala nola heriotzari aurre egitea, isolamendua gutxitzea edo erru-sentimenduak kudeatzen jakitea, maiz ez dira asetzen (18). Urte batzuetatik hona, aipaturiko beharrak asetzeko helburuarekin berdinen arteko gizarte-laguntzarako programa ezberdinak sortu dira. Berdinen arteko gizarte-laguntzak erreferentzia egiten dio arazo edo erronka berdintsuetatik igaro diren pertsonen beste batzuei emandako edo trukaturako laguntzari. Programa horiek aztertu dituzten ikerketen aburuz, pazienteen gogo-aldarteak, aurre egiteko estiloak eta egokitzapen-gaitasunak, besteak beste, hobera

Ibane Aizpurua-Perez, Amaia Arregi, David Gonzalez, Maite Aguinaga, Ainitze Labaka, Joana Perez-Tejada

egiten dute, beren gaixotasunaren eta tratamenduaren inguruko ezagutza handiagoa dutela sumatzeaz gain (18,19). Horrela, antzeko esperientzietatik igaro diren pertsonak kokaleku ezin hobean egon daitezke pazientearen inguruneak asebetetzen ez dituen behar sozialak asetzeko, minbiziarekin bizitzea zer den benetan ezagutzen baitute, eta, beraz, gizarte-laguntza prozesuari ikuspuntu bakar eta paregabea emateko gaitasuna dute (20).

## 2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

---

Berdinen arteko gizarte-laguntzarako programek emaitza psikologiko positiboak, eta zehazki, aurre egiteko estrategia eraginkorren erabilera sustatu duten arren, orain arte egindako ikerketek gabezia handiak erakusten dituztela diote autore askok (20,21). Horrela, aurkitutako gabezien artean, nabarmentzekoak dira, besteak beste, saiakuntza kliniko sistematikoen falta, erabilitako tresnak baliozkotzea eta parte-hartzaileen egoera basala ebaluatzea. Beraz, beharrezkoa da bularreko minbizia duten pazienteekin gizarte-laguntzarako programen inguruko ikerketa gehiago egitea, haien onura psikologikoak zeintzuk diren argitze aldera.

Hori dela eta, ikerketa honek bilatzen du, Onkologikoa Fundazioan bularreko minbiziaz diagnostikatutako emakumeen artean, berdinen arteko gizarte-laguntzarako esku-hartze batek estresari aurre egiteko estrategia ezberdinetan duen eragina ebaluatzea, bularreko minbizia gainditutako boluntarioek emandako edo trukaturako laguntza oinarri hartuta. Zehazki, ikerketak honako helburu zehatz hauek planteatzen ditu:

- 1) Programak pazienteetan aurre egiteko estrategia egokitzailak sustatzeko duen eraginkortasuna aztertzea.
- 2) Era berean, programak pazienteen aurre egiteko estrategia ez-egokitzailak murrizteko duen eraginkortasuna ebaluatzea.
- 3) Azkenik, pazienteek erabilitako aurre egiteko estrategiak kimioterapia jaso edo jaso ez izanaren arabera aldatzen diren aztertzea.

Bestalde, esku-hartzeak pazienteen aurre egiteko estrategietan izan ditzakeen efektuei buruzko hipotesi hauek planteatzen ditugu:

1. Talde esperimentaleko parte-hartzaileek estresari aurre egiteko estrategia egokitzailak neurri handiagoan erabiliko dituzte, eta neurri txikiagoan estrategia ez-egokitzailak.
2. Kontrol-taldeko parte-hartzaileek estresari aurre egiteko estrategia egokitzailak hein txikiagoan erabiliko dituzte, eta hein handiagoan estrategia ez-egokitzailak.
3. Kimioterapia jasotako talde esperimentaleko eta kontrol-taldeko parte-hartzaileek aurre egiteko estrategia ez-egokitzailen erabilera handiagoa egingo dute, eta, aldiz, estrategia egokitzailen erabilera urriagoa egingo dute, jaso ez dutenekin alderatuta.

## 3. Ikerketaren diseinua

---

Ikerketa-proiektu hau luzetarako saiakera kliniko gurutzatu baten barnean kokatzen da, Onkologikoa Fundazioko bularreko minbizia duten pazienteen artean berdinen arteko gizarte-laguntzarako esku-hartze baten eraginkortasuna ebaluatzeko asmoz. Gizarte-laguntzarako programa bularreko minbizia gainditu eta tratamendua gutxienez duela urtebete amaitu zuten boluntarioen eskutik egin zen. Pertsona horiek 18 orduko prestakuntza-programa batean parte hartu zuten pazienteekin aurrez aurre, bideokonferentziaz edo telefonoz kontaktuan jarri aurretik. Bi ikertzaile pazienteak errekrutatzeaz, programaren logistikaz, boluntarioen eta pazienteen arteko parekatzeak egin eta

haiekin harremanak mantentzeaz arduratu ziren, besteak beste. Ikerketa-proiektuak Euskadi eta UPV/EHUko Etika Batzordearen onspena jaso zuen.

#### 4. Parte-hartzaileak eta errekrutatze-prozesua

---

Boluntarioen errekrutatzea Onkologikoa Fundazioko, “Kattalin” Bularreko eta Ginekologiako Minbiziaren Elkarteko eta Osakidetzako Paziente Aktibo programako paziente ohien artean egin zen, informazio-gutunak bidaliz eta zenbait hitzaldi antolatuz. Inklusio-irizpideak honakoak izan ziren: (1) gutxienez 18 urte izatea, (2) tratamendua gutxienez duela urtebete amaitu izana, (3) nahaste psikologiko larri baten diagnostikoa iraganean edo gaur egun jaso ez izana (DSM-V irizpideen arabera). Programan parte hartzeko interesa zuten eta inklusio-irizpideak betetzen zituzten guztiei banakako elkarrizketa psikologiko bat egiteko deitu zitzairen. Guztira 12 boluntario hautatu ziren proiektuan parte hartzeko.

Pazienteak, bestalde, Onkologikoa Fundazioan I-III estadioko bularreko minbiziak diagnostikaturiko 37 emakume izan ziren, non aurrerantzean horietako 17k kimioterapia-tratamendua eta 20k kimioterapia gabeko tratamendua jasoko zuten. Parte hartzaileen errekrutatzea 2019ko ekainetik 2020ko azarora bitartean egin zen. Aipatzekoa da ikerketan emakumeak bakarrik sartu izanaren arrazoa bularreko minbiziaren diagnostikoa jaso eta programan parte hartzeko beren burua eskaini zuten gizonezko boluntarioek ez izatea izan zela. Bularreko minbiziaren esperientzia psikologikoa gizonengan eta emakumeengan oso desberdina izan daitekeela kontuan hartuz (22), ikerketa honetako pazienteak soilik emakumeak izatea erabaki genuen, boluntarioek beren behar emozionalak ahalik eta hobekien asebate zituzten. Beraz, diagnostikoa jaso eta egun berean, inklusio-irizpideak betetzen zituzten emakumeei parte hartzeko proposamena luzatu zitzairen banakako elkarrizketa batean. Pazienteak hautatzeko irizpideak honako hauek izan ziren: (1) 30-70 urte bitarteko adina, (2) bularreko minbiziaren diagnostikoa azken hilabeteetan jaso izana, (3) tumore mota (batez ere, hazkunde azkarreko tumoreen edo Her2 positiboan, tumore hirukoitz negatiboan eta hormona-mendekotasuna duten tumoreen kasuan) eta tratamendua boluntarioek jasotakoarekin bat etortzea. Baztertze-irizpideei dagokienez: (1) berragertze bat izatea, (2) metastasi bat izatea, (3) nahaste psikologiko larri baten diagnostikoa iraganean edo gaur egun izatea (DSM-V irizpideen arabera). Proiektuaren berri eman ondoren, ikerketan parte hartu nahi izan zuten paziente guztiekin lehen ebaluazioko datuak biltzeko hitzordu bat adostu zen, alde zuzenetik baimen informatua sinatu eta gero.

#### 5. Esku-hartzea

---

Boluntarioen sendatze mental eta fisikoa banakako elkarrizketa psikologiko erdiegituratu baten bitartez eta galdetegi psikologiko hetero-administratuen bidez egokia zela aztertu eta programan parte hartzeak ahalik eta eragin psikologiko txikiena sorrarazten ziela baieztatu ondoren, hautatuak izan zirenek Psikologia Fakultateko bi irakaslek prestatutako formakuntza-ikastaro batean parte hartu zuten ikertzaileen ikuskaritzapean. Zehazki, 3 hilabetetan zehar 3 orduko 6 saio egin ziren, irakurketak, talde-lanak eta *role-playing* jarduera ezberdinak gauzatu. Ikastaroan honako eduki espezifiko hauek landu ziren: emozioen adierazpena eta erregulazioa, entzute aktiboa, enpatia eta komunikazio-trebetasunak, besteak beste. Horretaz gain, pazienteen informazioari buruzko konfidentzialtasunaren garrantzia azpimarratu zitzairen boluntarioei formakuntzan zehar. Laguntza-programari dagokionez, 15 egunetik behin egin ziren 6 edo 8 gizarte-laguntzarako saioz osatuta egon zen, bakoitzean paziente batek eta boluntario batek parte hartu zutelarik. Saioen kopurua pazienteen tratamenduaren iraupenaren arabera izan zen. Kimioterapia jaso behar izan zuten pazienteen kasuan, programa gizarte-laguntzako 8 saioz eratu zuten eta iraupen txikiagoko erradioterapia-tratamendua jaso zuten kasuan 6 saioz osatuta egon zen.

Ibane Aizpurua-Perez, Amaia Arregi, David Gonzalez, Maite Aguinaga, Ainitze Labaka, Joana Perez-Tejada

Boluntarioen eta pazienteen arteko saioak Onkologikoa Fundazioko areto egokitueta aurrez aurre egiten hasi baziren ere, COVIDaren egoerak saioen modalitatea aldatu eta bideokonferentzia edo telefono bidez egitera behartu gintuen. Pazienteekin izandako saio bakoitzaren ostean eta programa honen funtsezko osagai gisa, boluntario bakoitza gainbegiratze psikologikorako banakako saioetara joan zen, erretraumatizazio eta antsietate-depresio sintomen berragertzea ekiditeko asmoz. Paziente bakoitza boluntario batekin parekatzeko irizpide nagusiak tumore mota eta tratamendu medikoa izan ziren; izan ere, Pistrang eta kideen (23) gomendioei jarraituz, berdinaren arteko gizarte-laguntzarako programa eraginkorra izan dadin, boluntarioen eta pazienteen tumore motak eta tratamenduak berdinak izan behar dute. Aipatutakoez gain, beste alderdi batzuk ere hartu ziren kontuan, hala nola pazienteen nortasunaren eta bizimoduaren zenbait ezaugarri.

## 6. Datuen bilketa eta galdetegiak

---

Pazienteen datuak tratamendua hasi aurretik eta 3-4 hilabetera jaso ziren, ebaluazio bakoitzean aldagai soziodemografikoak (adina, lan-egoera), klinikoak (tratamendu mota, psikofarmakoen kontsumoa) eta aurre egiteko estrategiak aztertu zirelarik. Pazienteek aurkezturiko aurre egiteko estrategiak neurtzeko COPE-28 (24,25) tresna erabili zen. Populazio onkologikoan balioztatutako dimentsio anitzeko galdetegi izanik (26), egoera estresagarri erantzuteko estrategia eraginkor eta ez-eraginkor ezberdinak aztertzen ditu. Tresna hori hogeita zortzi galderaz osatutako hamalau azpieskalatan banatzen da: aurre-egite aktiboa, planifikazioa, laguntza emozionala, gizarte-laguntza, erlijioa, berregituratze kognitiboa, onspena, ezeztapena, umorea, autodistrakzioa, erruztapena, jokabide-deskonexioa, barrenen hustea eta substantzien erabilera, hain zuzen. Erantzun bakoitza 0-3 puntu bitarteko Likert motako eskalan neurtzen da, non 0-k "inola ere ez" eta 3-k "askotan" adierazten duten. Zenbat eta altuagoa izan aurre egiteko azpieskala bakoitzean lortutako puntuazioa, orduan eta handiagoa estrategia konkretu horren erabilera. Tresnak azpieskala bakoitzean aurkezturiko Cronbach-en alfa koefizientea honakoa izan zen 1. eta 2. ebaluazioetan: aurre-egite aktiboa ( $\alpha_1=0,678/\alpha_2=0,805$ ); planifikazioa ( $\alpha_1=0,608/\alpha_2=0,608$ ), laguntza emozionala ( $\alpha_1=0,587/\alpha_2=0,794$ ), gizarte-laguntza ( $\alpha_1=0,607/\alpha_2=0,623$ ), erlijioa ( $\alpha_1=0,923/\alpha_2=0,965$ ), berregituratze kognitiboa ( $\alpha_1=0,516/\alpha_2=0,717$ ), onspena ( $\alpha_1=0,736/\alpha_2=0,496$ ), ezeztapena ( $\alpha_1=0,697/\alpha_2=0,735$ ), umorea ( $\alpha_1=0,680/\alpha_2=0,892$ ), autodistrakzioa ( $\alpha_1=0,536/\alpha_2=0,417$ ), erruztapena ( $\alpha_1=0,667/\alpha_2=0,536$ ), jokabide-deskonexioa ( $\alpha_1=0,821/\alpha_2=0,878$ ), barrenen hustea ( $\alpha_1=0,356/\alpha_2=0,377$ ), substantzien erabilera ( $\alpha_1=0,704/\alpha_2=0,808$ ).

Datu soziodemografiko, kliniko eta psikologikoak lehen aldiz bildu ostean, bloke orekatuen bidezko ausazkotasun-sistema erabiliz paziente bakoitza talde esperimentalean (TE) edo kontrol-taldean (KT) parte hartzeko zoriz hautatua izan zen. TEko partaideek gizarte-laguntzarako programa jaso zuten eta KTkoek, ordea, ohiko tratamendu medikoa. Lehenengo ebaluazioa egin eta lau hilabetera, aldagai soziodemografiko, kliniko eta psikologikoen bigarren ebaluazioa egin zen.

## 7. Anlisi estatistikoak

---

Anlisi estatistiko guztiak IBM SPSS 24.0 Statistics erabiliz egin ziren. Anlisiak egin aurretik, COPE-28 galdetegiko azpieskala bakoitzaren fidagarritasuna aztertu eta 0,6tik beherako Cronbach-en alfa koefizientea lortu zuten azpieskalak ezabatuak izan ziren (berregituratze kognitiboa, onspena, autodistrakzioa, erruztapena eta barrenen hustea). Laguntza emozionala eta aurre-egite aktiboa azpieskalak izan ezik, gainerako guztiek banaketa normalari ez ziotela jarraitzen egiaztatu ondoren, Bloom-en eraldaketa aplikatu zitzaizkien. Taldea (TE/KT) eta kimioterapia (bai/ez) aldagai askeen



banakako eragina batetik eta bien arteko interakzioen eragina bestetik azpieskala bakoitzean aztertzeko, faktore anitzeko ANOVA analisia erabili zen. Azkenik, taldea eta kimioterapia aldagaien azpitaldeen batezbestekoen arteko alderaketak egiteko post hoc analisiak Tukey-ren alderaketa anizkoitzen probaren bitartez egin ziren. Taldeen arteko desberdintasunen tamaina Hedges-en  $g$  eta Cohen-en  $D$  estatistikoaren bitartez neurtu ziren eta esangura-irizpidea  $p < 0,05$ ean finkatu zen.

## 8. Emaitzak

1. taulan pazienteen ezaugarri soziodemografiko eta klinikoen estatistiko deskribatzaileak ageri dira. Taldeei dagokienez, T eta Mann Witney-ren U probek TEaren eta KTaren arteko ezberdintasun esanguratsurik ez zegoela adierazi ziguten.

1. taula. Laginaren ezaugarriak.

Ezaugarriak	Talde esperimentalak (n=20)	Kontrol-taldea (n=17)
<b>Adina (batez beste) <math>\pm</math> DE</b>	53,53 $\pm$ 7,80	54,15 $\pm$ 8,03
<b>Lan-egoera, n (%)</b>		
Lanean	3 (% 15)	7 (% 41,2)
Etxekoandrea	3 (% 15)	3 (% 17,6)
Langabezian	3 (% 15)	-
Bajan	7 (% 35)	5 (% 29,4)
Erretiratua	3 (% 15)	2 (% 11,8)
Erantzunik gabe	1 (% 5)	-
<b>Tratamendua, n (%)</b>		
Kirurgia	20 (% 100)	17 (% 100)
<b>Kirurgia kontserbatzailea</b>	14 (% 70)	14 (% 82,4)
Mastektomia	6 (% 30)	3 (% 17,6)
Erradioterapia	17 (% 85)	16 (% 94,1)
Kimioterapia	8 (% 40)	9 (% 52,9)
Hormonoterapia	19 (% 95)	16 (% 94,1)
<b>Estadioa, n (%)</b>		
I estadioa	6 (% 30)	4 (% 23,5)
II estadioa	10 (% 50)	8 (% 47,1)
III estadioa	4 (% 20)	5 (% 29,4)
<b>Psikofarmakoak, n (%)</b>	5 (% 25)	2 (% 11,8)
<b>Gizarte-laguntzarako saioen iraupena (minutuak batez beste)</b>	43,24	-

Ibane Aizpurua-Perez, Amaia Arregi, David Gonzalez, Maite Aguinaga, Ainitze Labaka, Joana Perez-Tejada

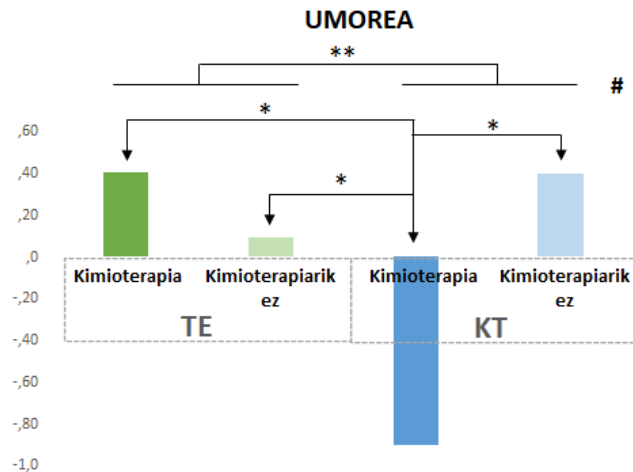
**2. taula.** Taldea, kimioterapia eta bien arteko interakzioaren efektuak parte-hartzaileek COPE-28 galdetegiko azpieskaletan lortutako puntuazioetan.

Azpieskalak	Aldagai askeak		
	Taldea (TE/KT)	Kimioterapia (BAI/EZ)	Taldea x Kimioterapia
<b>Umorea</b>	TE ( $\bar{X}$ =0,217) KT ( $\bar{X}$ =-0,249) p=0,080	BAI ( $\bar{X}$ =-0,246) EZ ( $\bar{X}$ =0,214) p=0,084	p=0,006**
<b>Ezeztapena</b>	TE ( $\bar{X}$ =-0,290) KT ( $\bar{X}$ =0,363) p=0,026*	BAI ( $\bar{X}$ =-0,270) EZ ( $\bar{X}$ =0,216) p=0,061	p=0,523
<b>Planifikazioa</b>	TE ( $\bar{X}$ =0,005) KT ( $\bar{X}$ =0,012) p=0,994	BAI ( $\bar{X}$ =-0,134) EZ ( $\bar{X}$ =0,122) p=0,361	p=0,232
<b>Laguntza emozionala</b>	TE ( $\bar{X}$ =0,118) KT ( $\bar{X}$ =-0,144) p=0,420	BAI ( $\bar{X}$ =-0,066) EZ ( $\bar{X}$ =0,055) p=0,736	p=0,640
<b>Aurre-egite aktiboa</b>	TE ( $\bar{X}$ =-0,200) KT ( $\bar{X}$ =0,243) p=0,199	BAI ( $\bar{X}$ =0,049) EZ ( $\bar{X}$ =-0,045) p=0,933	p=0,396
<b>Jokabide-deskonexioa</b>	TE (T=16,850) KT (T=20,562) p=0,305	BAI (T=18,625) EZ (T=18,400) p=0,962	-
<b>Substantzien erabilera</b>	TE (T=18,050) KT (T=19,062) p=0,789	BAI (T=19,062) EZ (T=18,050) p=0,789	-
<b>Gizarte-laguntza</b>	TE (T=19,575) KT (T=17,156) p=0,498	BAI (T=18,968) EZ (T=18,125) p=0,814	-
<b>Erlijioa</b>	TE (T=21,175) KT (T=15,156) p=0,089	BAI (T=18,650) EZ (T=18,312) p=0,937	-

$\bar{X}$ = Batezbesteko aritmetikoa, faktore anitzeko ANOVA proba parametrikoa egin den kasuetan; T= Batez besteko tartea, Mann Witney proba ez-parametrikoa egin den kasuetan; \*p<0,05; \*\*p<0,01

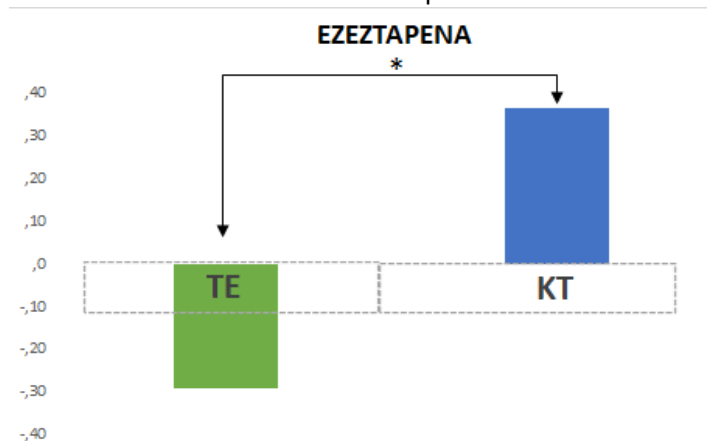
Aurre egiteko estrategiei dagokienez, ANOVA probaren emaitzek taldea eta kimioterapia aldagaien arteko interakzio esanguratsua utzi zuten agerian umorea azpieskalaren puntuazioetarako (2. taula). Zehazki, *post hoc* analisisiek adierazi zuten ezberdintasun horiek “TE kimioterapiarik ez - KT kimioterapia” ( $X=0,09$  vs  $X=-0,89$ ;  $p=0,055$ ;  $g=1,21$ ), “KT kimioterapiarik ez - KT kimioterapia” ( $X=0,39$  vs  $X=-0,89$ ;  $p=0,016$ ;  $g=1,58$ ) eta “TE kimioterapia - KT kimioterapia” ( $X=0,40$  vs  $X=-0,89$ ;  $p=0,016$ ;  $g=1,60$ ) azpitaldeen artean ematen zirela. Zehazki, azpitaldeen batezbestekoen arteko aldean tamainari erreparatuz, TEko kimioterapiarik ez eta kimioterapia azpitaldeek KTko kimioterapia azpitaldekoek baino puntuazio altuagoak eskuratu zituzten umorea azpieskalan. Azkenik, KTko partaideen artean, kimioterapiarik ez azpitaldekoek kimioterapia jaso izan zuten partaideek baino puntuazio altuagoak eskuratu zituzten (1. irudia).

1. irudia. Umorea.



Ezeztapena azpieskalaren kasuan, soilik taldea aldagaiaren banakako efektuak lortu zuen esanguratsutasuna eta ez, ordea, taldea eta kimioterapia aldagaien arteko interakzioak (2. taula). Zehazki, azpitaldeen batezbestekoen arteko aldean tamainari erreparatuz, TEko kideek KTkoek baino puntuazio baxuagoak eskuratu zituzten ( $X=-0,29$  vs  $X=0,36$ ;  $D=0,33$ ) (2. irudia).

2. irudia. Ezeztapena.



Azkenik, 2. taulan ikus daitekeenez, ez zen aurkitu taldea eta kimioterapia aldagaien araberako desberdintasun esanguratsurik gainerako aurre egiteko azpieskaletan.

9. Ondorioak

Ikerketa honen helburua izan zen aztertzea bularreko minbizia zuten pazienteen artean berdinen arteko gizarte-laguntzarako esku-hartze batek estresari aurre-egiteko estrategietan zuen eragina. Lagina estadio goiztiarrean (I-III) zeuden eta lehenengo ebaluazioaren unean oraindik tratamenduarekin hasi ez ziren edo kimioterapia-saio bat edo bi jaso zuten 37 emakume diagnostikatu berrik osatu zuten. Gure lagina osatu zuten paziente guztiei bularreko kirurgia egin zitzaizkien minbiziaren aurkako tratamenduaren barruan. Kasu gehienetan, kirurgiak izaera kontserbatzailea izan zuen (koadrantektomia edo tumorektomia), eta tratamendu atxikitzailea erradioterapiak eta hormonoterapiak osatu zuten nagusiki. Gizarte-laguntzarako programari dagokionez, nabarmentzekoa da pazienteen eta boluntarioen arteko saioen batez besteko iraupena ertain-altua izan zela eta talde esperimentaleko paziente bakar batek ere ez zuela programa utzi hasi

Ibane Aizpurua-Perez, Amaia Arregi, David Gonzalez, Maite Aguinaga, Ainitze Labaka, Joana Perez-Tejada

ondoren, zeina saioetara behar bezala atxiki izanaren eta programaren kalitatearen seinale adierazgarri bat izan daitekeen.

Ikerketa honen emaitzek iradokitzen dute berdinen arteko gizarte-laguntzarako programa pazienteen aurre egiteko estrategia egokitzailak areagotzeko eta ez-egokitzailak murrizteko eraginkorra izan dela. Zehazki, KTan ez bezala, TEko emakumeen artean “umorea” estrategia egokitzailaren erabilera handiagoa, eta, aldiz, “ezeztapena” estrategia ez-egokitzailaren erabilera urriagoa aurkitu genuen, azterlanaren hasieran planteatutako lehenengo bi hipotesiak berretsiz. Emaitza hauek bat datoz Ozdemir eta Tas-Arslan-en (27) aurkikuntzeekin; izan ere, autore horien arabera, gizarte-laguntzak bularreko minbizidun emakume-talde baten aurre egiteko estrategia egokitzailen erabilera aurreikusten zuen, gizarte-babesa estresaren kudeaketa eraginkorraren funtsezko erreferentzia-puntu gisa ulertuz. Bestalde, hirugarren hipotesiari dagokionez, gure emaitzek adierazten dute soilik partzialki beteko litzatekeela; izan ere, kontrol-taldean bakarrik ikusi ahal izan den bezala, kimioterapia jaso zuten parte-hartzaileek gutxiago erabili zuten umorea, jaso ez zutenek baino. Beraz, emaitza hauek aurreko ikerketen aurkikuntzak indartuko lituzkete, non estrategia ez-egokitzailen erabilera handiagoaren eta kimioterapia jaso izanaren arteko lotura aditzera ematen den (7,8).

Estresari aurre egiteko estrategia ezberdinen artean, umorea da bularreko minbiziari buruzko ikerketan gutxien aztertutako bat (28); hala ere, zenbait ebidentziak iradokitzen dute distresaren garapenaren aurrean babes-efektua izan dezakeela. Zehazki, Carver eta kideek (29) ikusi zuten, 12 hilabeteko jarraipena egin zitzaieen bularreko minbizidun paziente-talde batean, umorea erabiltzeak etorkizuneko antsietate eta depresio sintomen agerpen urriagoa aurreikusten zuen. Autore horiek, halaber, ezeztapenean oinarritutako aurre-egiteak antsietate eta depresio sintoma gehiago iragartzen zituela aurkitu zuten. Aurkikuntza horiek urte batzuk geroago Roussi eta kideek (30) baieztatu zituzten; izan ere, bularreko minbizia zuten pazienteen artean, umorea beren aurre egiteko strategiaren oinarri zutenek antsietate- eta depresio-maila txikiagoak erakutsi zituzten, eta aurre-egitea ukapenean oinarritzen zutenek, berriz, handiagoak. Gainera, azken urteotan frogatu da ezeztapena bezalako aurre egiteko estrategia ez-egokitzailen erabilera bularreko minbizidun pazienteen bizi-kalitatearen maila baxuagoekin erlazionatzen dela (31).

Ikerketa honetan, esku-hartzeak pazienteen antsietate eta depresio sintometan eta bizi-kalitatean duen eragina aztertu ez bada ere, aldagai horiek geroko ikerketetan ebaluatzeko asmoa dugu. Gainera, kirurgia kontserbatzailea edo mastektomia jasotzeak parte-hartzaileen osasun psikologikoan eragin desberdinak izan ditzakeela uste dugu; beraz, kirurgia mota etorkizunean aintzat hartuko den aldagaia izango da. Azkenik, esateko da ikerketa honetako 37 parte-hartzaileen lagin eskasak emaitzen esangura estatistikoa mugatu dezakeela, eta, beraz, datozen ikerketetan laginaren tamaina handitu beharko dugula. Aipatutako mugak kontuan hartuta, gure emaitzek iradokitzen dute berdinen arteko gizarte-laguntzarako programek arintzen lagun dezaketela esperientzia kaltegarriek pazienteen osasunean izan dezaketen eragin negatiboa, estresari aurre egiteko estrategia egokitzailak sustatuz eta ez-egokitzailak murriztuz.

## 10. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Tesi-proiektuak iraungo duen hurrengo bi urteetan zehar gure lagina 120 pazientera zabaltzea espero dugu. Gainera, programak beste aldagai psikologiko batzuetan (antsietate- eta depresio-sintomak, bizi-kalitatea, erresilientzia eta gizarte-babesaren pertzepzioa, besteak beste), immunitate-sisteman (IL-1 $\beta$ , IL-6 eta TNF- $\alpha$  zitokinen mailak zehaztuz) eta HPA ardatzean (kortisolaren eguneko zikloaren neurketaren bidez) dituen berehalako eta luzerako eraginak aztertuko ditugu. Izan ere, antsietate eta depresio sintomekin batera, bularreko minbiziaren bilakaera, progresio eta berragertzearekin erlazionatu izan diren sistemak baitira.

Luzetarako saiakuntza kliniko batean kokatzen den tesi-proiektu honek arreta onkologiko integralaren alderdi psikosozialak hartzen ditu bere gain, gaixotasunaren tratamenduak irauten duen bitartean bularreko minbizidun pazientearen esperientzia hobetu nahi delarik. Programaren inplementazioaren bidez, besteak beste, diagnostikoarekin eta tratamendurekin lotutako antsietate- eta depresio-sintomak murriztea espero dugu, eta horrekin, pazienteen bizi-kalitatea hobetzen laguntzea.

## 11. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. Morato-Martínez M, Santurino C, López-Plaza B, Arcos-Castellanos L, Clavero-Fraile M, Valero-Pérez M, Palma-Milla S, Valero M, Gómez-Candela C. A standardized, integral nutritional intervention and physical activity program reduces body weight in women newly diagnosed with breast cancer. *Nutr Hosp.* 2021 Eka;38(3):575-584.
2. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *Br Med J.* 2005 Mar;330(7493):702-705.
3. Henselmans I, Helgeson VS, Seltman H, de Vries J, Sanderman R, Ranchor A V. Identification and prediction of distress trajectories in the first year after a breast cancer diagnosis. *Health Psychol.* 2010 Mar;29(2):160-168.
4. Ahn SH, Park BW, Noh DY, Nam SJ, Lee ES, Lee MK, Kim SH, Lee KM, Park SM, Yun YH. Health-related quality of life in disease-free survivors of breast cancer with the general population. *Ann Oncol.* 2007 Urt;18(1):173-182.
5. Quattropani MC, Lenzo V, Filastro A. Predictive factors of anxiety and depression symptoms in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. An explorative study based on metacognitions. *J Psychopathol.* 2017 Eka;23(2):67-73.
6. Samami E, Elyasi F, Mousavinasab SN, Shojaee L, Zaboli E, Shahhosseini Z. The effect of a supportive program on coping strategies and stress in women diagnosed with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *Nurs open.* 2021 Mai;8(3):1157-1167.
7. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer.* 2006 Ots;106(4):751-758.
8. Oh P-J, Cho J-R. Changes in Fatigue, Psychological Distress, and Quality of Life After Chemotherapy in Women with Breast Cancer: A Prospective Study. *Cancer Nurs.* 2020 Urt;43(1):E54-E60.
9. Brandão T, Schulz MS, Matos PM. Psychological adjustment after breast cancer: a systematic review of longitudinal studies. *Psychooncology.* 2017 Uzt;26(7):917-926.
10. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, Appraisal, and Coping.* Berlín, Germany: Springer Publishing Company; 1984.
11. Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol.* 1989 Ots;56(2):267-283.
12. Alcalar N, Ozkan S, Kucucuk S, Aslay I, Ozkan M. Association of Coping Style, Cognitive Errors and Cancer-related Variables with Depression in Women Treated for Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Urr;42(10):940-947.
13. Donovan-Kicken E, Caughlin JP. Breast cancer patients' topic avoidance and psychological distress: The mediating role of coping. *J Health Psychol.* 2011 Mai;16(4):596-606.
14. Schou-Bredal I, Ekeberg Ø, Kåresen R. Variability and stability of coping styles among breast cancer survivors: A prospective study. *Psychooncology.* 2021 Mar;30(3):369-377.
15. Rohani C, Abedi HA, Omranipour R, Langius-Eklöf A. Health-related quality of life and the predictive role of sense of coherence, spirituality and religious coping in a sample of Iranian women with breast cancer: a prospective study with comparative design. *Health Qual Life Outcomes.* 2015 Mar;13(40): 1-14.

Ibane Aizpurua-Perez, Amaia Arregi, David Gonzalez, Maite Aguinaga, Ainitze Labaka, Joana Perez-Tejada

16. Sajadian A, RajiLahiji M, Motaharinasab A, Kazemnejad A, Haghighat S. Breast Cancer Coping Strategies after Diagnosis: A Six-month Follow-up. *Multidiscip Cancer Investig.* 2017 Aza;1(4):12-16.
17. Luszczynska A, Pawlowska I, Cieslak R, Knoll N, Scholz U. Social support and quality of life among lung cancer patients: A systematic review. *Psychooncology.* 2013 Urr;22(10):2160-2168.
18. Ussher J, Kirsten L, Butow P, Sandoval M. What do cancer support groups provide which other supportive relationships do not? The experience of peer support groups for people with cancer. *Soc Sci Med.* 2006;62(10):2565-76.
19. Giese-Davis J, Bliss-Isberg C, Carson K, Star P, Donaghy J, Cordova MJ, Stevens N, Wittenberg L, Batten C, Spiegel D. The effect of peer counseling on quality of life following diagnosis of breast cancer: An observational study. *Psychooncology.* 2006 Aza;15(11):1014-1022.
20. Meyer A, Coroiu A, Korner A. One-to-one peer support in cancer care: a review of scholarship published between 2007 and 2014. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2015 Mai;24(3):299-312.
21. Simoni JM, Franks JC, Lehavot K, Yard SS. Peer interventions to promote health: conceptual considerations. *Am J Orthopsychiatry.* 2011 Uzt;81(3):351-359.
22. Trusson D, Quincey K. Breast Cancer and Hair Loss: Experiential Similarities and Differences in Men's and Women's Narratives. *Cancer Nurs.* 2021 Ots;44(1):62-70.
23. Pistrang N, Jay Z, Gessler S, Barker C. Telephone peer support for women with gynaecological cancer: recipients' perspectives. *Psychooncology.* 2012 Urr;21(10):1082-1090.
24. Morán C, Landero R, Gonzalez MT. COPE-28: un análisis psicométrico de la versión en español del Brief COPE. *Univ Psychol.* 2010 Uzt;9(2):543-552.
25. Carver CS. You want to measure coping but your protocol's too long: consider the brief COPE. *Int J Behav Med.* 1997 Ots;4(1):92-100.
26. Yusoff N, Low WY, Yip CH. Reliability and validity of the Brief COPE Scale (English version) among women with breast cancer undergoing treatment of adjuvant chemotherapy: a Malaysian study. *Med J Malaysia.* 2010 Mar;65(1):41-44.
27. Ozdemir D, Tas Arslan F. An investigation of the relationship between social support and coping with stress in women with breast cancer. *Psychooncology.* 2018 Ira;27(9):2214-2219.
28. Brunault P, Champagne A-L, Huguet G, Suzanne I, Senon J-L, Body G, Rusch E, Magnin G, Voyer M, Reveillere C, Camus V. Major depressive disorder, personality disorders, and coping strategies are independent risk factors for lower quality of life in non-metastatic breast cancer patients. *Psychooncology.* 2016 Mai;25(5):513-520.
29. Carver CS, Pozo C, Harris SD, Noriega V, Scheier MF, Robinson DS, Ketcham AS, Moffat FL Jr, Clark KC. How coping mediates the effect of optimism on distress: a study of women with early stage breast cancer. *J Pers Soc Psychol.* 1993 Abu;65(2):375-390.
30. Roussi P, Krikeli V, Hatzidimitriou C, Koutri I. Patterns of Coping, Flexibility in Coping and Psychological Distress in Women Diagnosed with Breast Cancer. *Cognit Ther Res.* 2007 Ots;31(1):97-109.
31. Teo I, Fingeret MC, Liu J, Chang DW. Coping and quality of life of patients following microsurgical treatment for breast cancer-related lymphedema. *J Health Psychol.* 2016 Abe;21(12):2983-2983.

**Zuzendaria**

Jose Ramon Furundarena

**Erredakzio Batzordea**

Karlos Iburguren  
Eukene Ansuategi  
Maria del Mar Ubeda  
Izaskun Elezgarai  
Jose Ramon Arriandiaga  
Eder Baltzizkueta

**Batzorde Zientifikoa**

Iker Badiola  
Rafael Aldabe  
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](mailto:info@osagaiz.eus)

944 00 11 33

Osagaizen babesleak



GIPUZKOAKO SENDAGILEEN ELKARGO OFIZIALA  
COLEGIO OFICIAL DE MÉDICOS DE GIPUZKOA

 **Bizkaia**  
foru aldundia  
diputación foral