



## Farmazia Gradua

### Gradu amaierako Lana

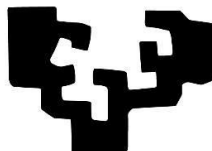
# VEGF HAZKUNTZA FAKTOREAREN ROLA ALZHEIMER GAIXOTASUNEAN

**Egilea: Iratxe Irigoyen Aramburu**

**Zuzendariak: Ane Ilia Villate eta Gustavo Puras**

**2020-2021 ikasturtea**

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FARMAZIA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE FARMACIA



## AURKIBIDEA

LABURPENA.....	1
LABURDUREN ZERRENDA.....	3
1. SARRERA: ALZHEIMER GAIXOTASUNA.....	5
2. HELBURUAK.....	7
3. GARAPENA.....	7
3.1. ALZHEIMER GAIXOTASUNAREN FISIOPATOLOGIA ETA TRATAMENDUA.....	7
3.1.1. ALZHEIMER GAIXOTASUNAREN FISIOPATOLOGIA.....	7
3.1.2. $\beta$ -AMILOIDE METAKETAREN HIPOTESIA.....	10
3.1.3. HIPOTESI NEUROBASKULARRA.....	11
3.1.4. GAUR EGUNGO TRATAMENDUAK.....	14
3.2. VEGF-REN ERABILERA ALZHEIMER GAIXOTASUNAREN TRATAMENDUAN.....	15
3.2.1. VEGF DEFINIZIOA ETA EZAUGARRIAK.....	15
3.2.2. EKINTZA MEKANISMOA ETA ERAGINA NSZ-N.....	16
3.2.3. ZAILTASUNAK VEGF HAZKUNTZA FAKTOREA NSZ-RA BIDERATZEKO.....	18
3.3. ETORKIZUNERAKO ERRONKAK.....	20
4. ONDORIOAK.....	21
5. BIBLIOGRAFIA.....	23





## LABURPENA

Alzheimer gaixotasuna, gaixotasun neurologiko bat da, eta, demenzia da bere sintomarik nagusiena. Adinarekin agertzen den gaixotasun multifaktoriala da.

Gaixotasun honen hipotesi ezagunena  $\beta$ -amiloide metaketa da; baina, azken urteetan beste hainbat hipotesi aurkitzen saiatu izan dira,  $\beta$ -amiloide plaka horien gain eragiten duten tratamenduen eraginaren ondorioz ikusi delako ez dela beti gaixotasunaren hobekuntza ikusten. Beraz, beste hainbat hipotesi aztertu dira, adibidez, garuneko baskularizazioaren gutxipena.

Azken faktore hau azken urteetan garrantzia hartzen ari da, eta tratamendua faktore honetan oinarrituz garatzea da helburua. Gaur egun, merkatuan dauden tratamenduak sintomen gain soilik eragiten baitute eta ez gaixotasunaren garapenean.

VEGF faktoreak eragin neurobabesle eta angiogenikoa dituen Alzheimerren gaixotasunean eraginkorra izan daitekeela uste da. Horregatik, maila preklinikoan ikerketa ezberdinak egin ondoren eta horiek adierazitako emaitza positiboak aztertu ondoren, etorkizunean eraginkorra izan daitekeela uste da.

Eman-bidea ere ikertzeko beste atal garrantzitsu bat izan da gaixotasun honetan, gaixotasun neurologiko bat denez ez baita horren erraza farmakoak bertara helaraztea. Kasu honetan, sudur-bidea aztertu da hesi hematoentzefalikoa gainditzeko gai izan daitekeen eman-bide berritzaile eta ez-inbaditzaile gisa, etorkizunerako aukera bat izan daitekeelakoan.



## LABURDUREN ZERRENDA

- NSZ: Nerbio-sistema zentrala
- VEGF: “Vascular endothelial growth factor” edo endotelio baskularraren hazkuntza faktorea
- APP: Amiloide proteinaren prekursora
- NRP: Neuropilina errezeptorea
- GFP: Proteina berde fluoreszentea





## 1. SARRERA: ALZHEIMER GAIXOTASUNA

Alzheimerra izaera progresiboa eta itzulezina duen nerbio sistema zentralako (NSZ) neuroendekapenezko gaixotasuna da eta bere sintoma nagusia dementzia da. Bere jatorria oraindik ezaguna ez den arren, gehienetan adinarekin lotzen den gaixotasuna da, bere intzidentzia bikoiztu egiten baita 65 urtetatik aurrera 5 urtero. Alzheimerrean memoriaren galera bat agertzen da sintoma nagusi gisa, eta horretaz gain, adimen eta jokaera aldaketa bat ikusi ohi da gaixotasun hau pairatzen duten pazienteetan. Pixkanaka, funtzio kognitibo gehienen galera bat ematen da, hala nola, oroimenaren galerak, hizkuntzarekiko arazoak eta trebetasun intelektualaren galera. Gainera, funtzio ez kognitiboetan ere eragiten du, besteak beste, depresioa eta antsietatea eraginez, lo egiteko arazoak emanez, nortasun aldaketa bat pairatuz eta haluzinazioak agertuz. Azkenik, pertsona horrek eguneroko ekintzak egiteko edo planifikatzeko zailtasunak izango ditu. Honen guztiaren ondorioz, 3-10 urte bitartean gaixotasuna pairatzen duen pertsonaren heriotza emango da (1) (2).

Alzheimer gaixotasunak garrantzi handia dauka gure gizartean daukan intzidentzia eta prebalentzia handiaren ondorioz, izan ere, dementzia duten pertsonen %55-80ak Alzheimerra dauka (3). Datuen arabera, 70 urtetik gorako norbait bizi den hamar familiatik batean alzheimerdun pertsonaren bat dago eta 65 urtetik gorako pertsonetan %10 ingurukoa da alzheimerraren prebalentzia. Momentu honetan, Espainiako populazioaren %1,9k dementzia pairatzen du. Gainera, ikusi da, bizi itxaropena handitzen doan neurrian alzheimerraren prebalentzia handitzen doala, ondorioz, aurreikuspena da 2040.urterako bikoiztu egingo dela gaixotasuna pairatzen duten pertsonen kopurua. Alzheimerra edo beste edozein dementzia lehen mailako arazo soziosanitario eta sozio-ekonomiko izendatzen da, osasun zerbitzuen ohiko erabileraren eta datuen karga ekonomikoaren ondorioz, bai familian eta baita zainzaileengan ere. Alzheimerra pairatzen duten paziente bakoitzeko urteroko bataz besteko gastua 24184€-koa izaten da, eta gastu hori familiaren esku geratzen da kasuen %71n (4)(5).

Alzheimerraren tratamenduaren helburuak pazientearen eta bere zainzailearen bizi-kalitatearen hobekuntza, narritadura kognitiboaren atzeratzea, gogo-aldartearen aldaketen prebentzioa eta konplikazioen tratamendu eta prebentzioa (eroriak, ultzerak, infekzioak, medikamentuek eragindako eragin desiragaitzak,...) dira.

Gaur egun, ez dago Alzheimer gaixotasuna sendatu edo saihesten duen tratamendurik, eta merkatuan dauzkagun estrategia terapeutikoak sintomatikoak dira, hau da, sintomak arintzea dute helburu. Estrategia terapeutiko horiek bi multzotan sailkatzen dira: tratamendu ez farmakologikoa eta tratamendu farmakologikoa (1).

Tratamendu ez farmakologikoari dagokionez, gaixotasunaren hasieratik oso presente egon behar du, hau izango baita tratamendu farmakologikoaren laguntzailea, baina inoiz ez ordezkoa. Jakina da, mantentze kognitiboak eta aktibitate fisiko eta sozialak pazientearen bizi kalitatea hobetzen duela eta bere zaintzaren karga gutxitzen duela.

Tratamendu farmakologikoari dagokionez, berriz, gaur egun, merkatuan dauden tratamenduek sintomak soilik arintzen dute. Eta, bi multzotan sailkatzen dira: alde batetik, azetilkolinesterasaren inhibitzaileak direnak, eta, bestetik, glutamatoaren N-metil-D-aspartatoaren antagonista diren farmakoak. Bi farmako multzo horietaz gain, alzheimerraren ondorioz sortzen diren beste gaixotasun batzuentzako (depresioa, antsietatea,...) farmakoak ere talde honetan sartzen dira.

Gainera, oso garrantzitsua da, alzheimerraren prebentzio-programa eraginkorra izatea eta gaixotasun honen detekzio goiztiarra; sintomak agertzen direnerako neuronen kopuru handi baten heriotza eman baita. Horretaz gain, garrantzitsua izango litzateke alzheimerraren eragiten duten faktore ezberdinen ezagutza sakontzea, tratamendu farmakologiko berriak garatzeko aukera emango lukeelako.

Alzheimer gaixotasunean, hasieratik dagoen hipotesi garrantzitsuena  $\beta$ -amiloideen metaketarena izan da. Baina, azken urteetan beste hainbat hipotesi jarri dira mahai gainean. Adibidez, neurobaskularizazioaren eta Alzheimer gaixotasunaren artean egon daitekeen erlazioa. Azken ikerketek erakutsi dute galera kognitiboa eta garuneko arazo baskularren artean erlazio zuzena dagoela Alzheimerren gaixotasunean eta tratamendu gisa garuneko faktore angiogenikoen erabilera ikertzen ari dira. Esate baterako, VEGF hazkuntza faktorea, funtzio neurobabeslea eta angiogenikoa betetzen dituen eta Alzheimerren aurkako tratamendu berritzaile baten oinarria izan litekeena.

## 2. HELBURUAK

Lan honen helburu nagusia VEGF hazkuntza faktoreak Alzheimerren gaixotasuna hobetzeko izan dezakeen rola aztertzea da eta faktore hori NSZ-ra bideratzeko estrategia ezberdinak ikertzea.

Bestalde, lanaren helburu zehatzak alzheimer gaixotasunaren fisiopatologia eta gaur egungo tratamendua, VEGF hazkuntza faktoreak eduki dezakeen erabilera alzheimerren tratamenduan, VEGF hazkuntza faktorea nerbio sistema zentralera bideratzeko dauden estrategiak eta etorkizun batean edukiko diren erronkak aztertzea izango da.

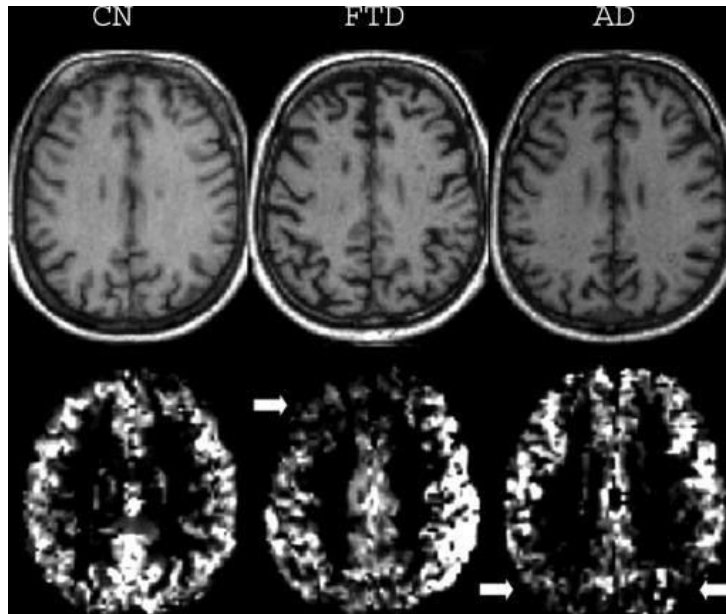
## 3. GARAPENA

### 3.1. Alzheimer gaixotasunaren fisiopatologia eta tratamendua

Gaur egun, alzheimer gaixotasunak etiologia multifaktoriala du, baina garrantzitsuenak diren bi hipotesi daude: alde batetik,  $\beta$ -amiloide metaketaren hipotesia (pisu handiena duena) eta, bestetik, hipotesi neurobaskularra (azken urteetan garrantzia hartzen ari dena) (6).

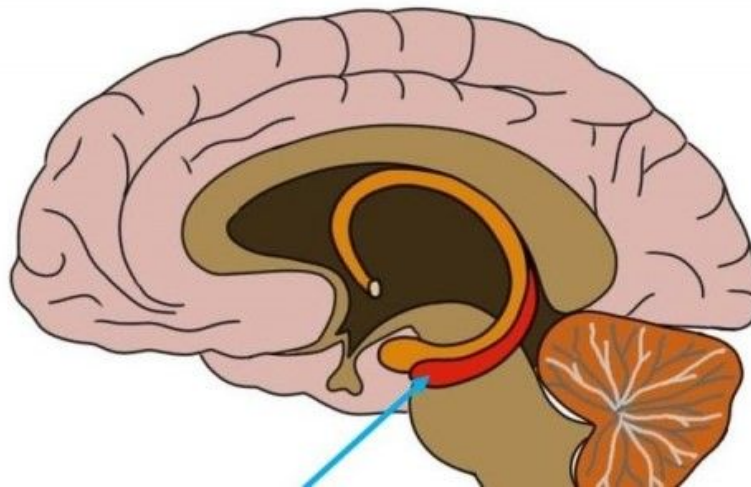
#### 3.1.1. Alzheimer gaixotasunaren fisiopatologia

Alzheimerren inguruan hainbat aurkipean patologiko egin ondoren emaitza ezberdinak aurkitu dira. Ikusi da, alzheimerra pairatu duen pertsona baten *post mortem ikerketetan* garunaren pisuaren, bolumenaren eta kortexaren lodieraren gutxipen bat dagoela; horretaz gain, garuneko zirkunboluzioaren arteko eremua handiagoa da neuronon galera nabariaren ondorioz, eta azkenik, garun-bentrikuloen zabalkuntza simetrikoa ematen da (7) (1.iruda).



**1.irudia:** Garuneko gaixotasunik pairatzen ez duen pertsona baten garuna, dementzia frontotenporala duen pertsona baten garuna, eta alzheimerra pairatzen duen pertsona baten garunaren konparaketa (8)

Garuneko neuronon kopuruaren gutxipen bat emango da, batez ere, hipokanpo eta meynert nukleo basaleko neuronetan, gune hauek dira maila kolinergikoan eta oroimenarekin lotuta dauden garuneko guneak. Gainontzeko neuronetan asaldura patologikoak ikusten dira, neurona eta dendriten atrofia ematen da eta garuneko konexio sinpatikoaren galera nabarmena dago. Horretaz gain, zelula glialen kopuru eta tamainaren handipena emango da. Aurretik esandako neuronaren heriotzean ondorengo bi faktorek eragingo lukete; alde batetik xafra senilak, hauek  $\beta$ -amiloide proteinaren metaketaren ondorioz sortuak dira eta zelularen kanpoan metatuko dira, eta bestetik, haril neurofibrilarrak, tau proteinen ondorioz sortuak dira, eta hauek aldiz, zelularen barnean metatuak egongo dira (azken hauek paziente osasuntsu batzuetan ere aurkitu diren lesioak dira, baina Alzheimerren gaixotasuna duten pertsonetan askoz ere kopuru handiagoan agertzen dira) (2.irudia).



**2.irudia:** Giza-garunaren eskema orokorra. Gezi urdinak hipokanpoa adierazten du hau da, alzheimerrean neuronen galera ematen den gune nagusia (9)

Aurretik esan dugun guztiaren ondorioz garuneko aktibitate kolinerjiko globala murriztu egiten da; alde batetik, neurona kolinerjikoaren galera bat dagoelako eta bestetik, hartzailak kolinerjikoak murrizten direlako garuneko hainbat gunetan. Aktibitate kolinerjikoaren galerarekin batera exzitotoxikotasun glutamaterjiko bat pairatuko du pazienteak. Ondorioz, interesatzen zaigun tratamenduak, NSZ-ko azetilkolina mailak handitu eta glutamatoarenak gutxitu beharko lituzke alde batetik, eta beste aldetik, ondoren aipatuko dugun bezala, garuneko baskularizazioa indartu beharko luke.

Izan ere, garunaren funtzionamendua egokia izateko, baskularizazioa oso garrantzitsua da. Garuneko odol-hodiek funtzio egokia betetzeak erabateko garrantzia dauka, hauek oxigenoa eta nutrienteak banatzen baitituzte garunean zehar, substantzia neurotoxikoentzako hesi bat sortzen dute eta hondakinak kanporatzen dituzte. Garuneko gune ezberdinetan baskularizazioaren patroia ezberdina da, alzheimer gaixotasunaren kasuan oso garrantzitsua da hipokanpoko baskularizazioa; gaixotasun honetan hipokanpoko baskularizazioa gutxituta egoten baita, eta bertako zirkunboluzioko odol hodi printzipalaren diametroa ere gutxituta egoten da (10).

Garuneko baskularizazioan garrantzia du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) hazkuntza faktoreak, faktore hau neurobaveslea da eta zuzenki eragiten du zelula neuronaletan eta ez-zuzenki garuneko baskularizazioan. Horregatik, garuneko gaixotasun neurodegeneratiboetan VEGF hazkuntza faktorearen mailak txikituta daude; ondorio gisa, zelula neuronaletan eragin neurobavesle txikiagoa dauka eta baskularizazioaren gutxipen bat ematen da. Gainera, faktore hauen mailaren igoerak entsegu preklinikoetan eragin

positibo bat erakutsi du. Beste aldetik, VEGF hazkuntza faktorearen mailak gehiegi handituta izatearen ondorioz odol-hodien iragazkortasuna handitu eta jarioa hobetzen du (11).

Horretaz gain, badakigu, garuneko hipoperfusioa sintoma kognitiboak agertu baino lehen ematen dela; horregatik, prebentzio gisa garuneko baskularizazioa aztertzea komenigarria izan liteke, Alzheimerraren aurrerapausoak zein izango diren jakiteko.

### 3.1.2. $\beta$ -amiloide metaketaren hipotesia

Gaur egun, pisu handiena duen hipotesia den arren, beste hipotesi batzuk ere garrantzia hartzen ari dira.

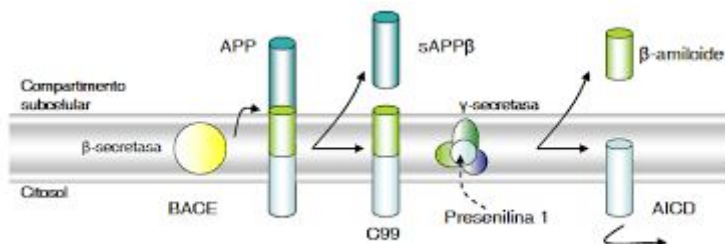
Alzheimer gaixotasuna pairatzen duten pazienteen garunetan  $\beta$ -amiloide peptidoaren metaketak daude. Peptido honen metaketak egotearen garrantzia XXI. kromosoman dago, kromosoma honek APP (amiloide proteinaren prekursora) genea kodetzen du. Horregatik, uste da, alzheimerra gaixotasun hereditario autosomiko gainartzaile bat izan daitekeela, XXI. kromosoman ematen diren mutazio ezberdinen ondorioz (12). XXI. kromosomako APP genean mutazio ezberdinak daude, mutazio hauek proteasa ezberdinek eragindakoak izango dira:  $\alpha$ ,  $\beta$  eta  $\gamma$  sekretasek. Ikerketa honek ondorengo urteetan XIV. kromosoman eta I. kromosoman presenilina-1 eta presenilina-2-k, hurrenez hurren, eragindako mutazio batzuen ondorioz ere, Alzheimer gaixotasuna eragin zezaketela.

Aurretik esan bezala,  $\beta$ -amiloideen hipotesiak garrantzia handia du neuronen funtzioen galera eta heriotza eragiten dutelako eta honek neurodegenerazioa eta demenzia eragiten ditu. Horregatik, oso garrantzitsua da APP-tik abiatuta  $\beta$ -amiloideak nola sintetizatzen diren jakitea.

Kasu honetan, bi bide ezberdin ditugu, alde batetik, bide ez-amiloidogenikoa, hemen  $\alpha$ -sekretasaren ekintza dago, baina honek ez ditu beta amiloideak eratzen; beste aldetik, bide amiloidogenikoa daukagu, hemen  $\beta$ - eta  $\gamma$ -sekretasen ekintzek eragiten dute eta bide hau izango da  $\beta$ -amiloideen eraketan garrantzia daukan bidea.

Bide amiloidogenikoan  $\beta$ -sekretasak APP genea C-terminaletik 99. aminoazidoan mozten du, horrela s'APP $\beta$  sortzen da. Ondoren  $\gamma$ -sekretasen eragina martxan jartzen da eta posizio ezberdinetatik mozten da, ondorioz  $\beta$ -amiloide peptidoa askatzen da, peptido honek 36 eta

43 aminoazido artean izango ditu; hau disolbagarria ez denez, egitura oligomerikoetan metatzen da plaka senilak sortuz (3.irudia).



**3.irudia:**  $\beta$ -amiloidea sortzeko  $\beta$ - eta  $\gamma$ -sekretasek daukaten ekintza (13).

Gaur egun, hipotesi honetaz gain, garuneko baskularizazioaren gutxipenaren hipotesiak ere garrantzi handia du. Hainbat entseguetan ikusi delako,  $\beta$ -amiloideen metaketa dagoen garun guztietan ez dela dementsia ematen; horregatik,  $\beta$ -amiloideen metaketaz gain, dementsia eragiteko beste faktore bat ere behar dela ikusi da. Beste faktore hori baskularizazioan oinarritua izango da, horregatik hipotesi hori azken urteetan garrantzia handia hartzen ari da (6). Horregatik, ziur dakiguna da, Alzheimerrak oinarri multifaktoriala duela, eta  $\beta$ -amiloideen metaketa eta baskularizazioaren gutxipena, biak beharrezkoak direla gaixotasuna garatzeko.

### 3.1.3. Hipotesi neurobaskularra

$\beta$ -amiloide metaketaren hipotesiaz gain, hipotesi neurobaskularra ere garrantzi handia hartzen ari da Alzheimer gaixotasunean; esaten baita,  $\beta$ -amiloide metaketaren ondorioz neurobaskularizazioaren gutxipen bat dagoela eta mikrobaskularizazioan aldaketa morfologiko eta funtzionalak ematen direla. Baina oraindik mekanismo hauek ez dira guztiz zehatzak.

Esan bezala, gaur egun, hipotesi honek geroz eta pisu handiagoa dauka, ikusi delako, alzheimer gaixotasuna duten pazienteen %80ak baskularizazioaren gutxipen bat daukatela; garuneko odol-fluxua eta garuneko baskularizazioaren erreaktibitatea gutxitzearen ondorioz hainbat funtzioen galera ematen da (6). Hipotesi honen garrantzia handitzeko beste faktore bat ere badago,  $\beta$ -amiloideen antigorputzekin egindako terapietan ikusi den porrota izan da; horregatik, ondorioztatu zen  $\beta$ -amiloideen gutxipenaz gain beste kausa bat behar dela dementsia eragiteko, eta hori izan litekeela, baskularizazioaren gutxipena.

Alzheimer gaixotasuna pairatzen zuten pazienteen garunetan odol-fluxuaren gutxipen bat zegoela ikusi zenean, hipotesi neurobaskularren inguruan gehiago aztertzen hasi ziren. Hainbat ikerketen ondoren, bertan eman ziren emaitzetan, odol-fluxuaren gutxipenaren eta gaixotasunaren larritasunaren artean koerlazio zuzena zegoela ikusi zen. Horretaz gain, oxigenoaren metabolismoa eta garunera heltzen den oxigeno kopurua gutxituta daude (12). Gainera, glukosa eta beste nutriente batzuen hornikuntzaren galera dago eta substantzia toxikoen eliminazioa gutxitzen da; ondorioz, neuronetan lesioa eta hondatze kognitiboa eragiten ditu (6).

Garuneko baskularizazioan garrantzia handia daukate perizitoek (kapilareetako endotelioaren inguruan dauden zelulak), zelula hauekin inguratuta dauden kapilareek erresistentzia handiagoa daukatelako. Ondorioz, perizitoek garuneko perfusio eta metabolismoan eragin bat eduki dezakete, eta ondorioz garuneko baskularizazioaren lesioa gutxituko lukete, baita alzheimerraren sintomak ere, hori garrantzitsua izan daiteke tratamendu berrien bideak aurkitzeko (6).

Gainera, oso garrantzitsua da estres oxidatiboko substantzien eragina, hauek endotelina-1 proteinaren askapena eragiten dute eta hauek hartzaileetan lotzearen ondorioz perizitoen apurketa bat eragiten dute baskularizazioaren gutxipen bat emanez, eta, alzheimer gaixotasuna sortzeko arrisku handiagoa eraginez.

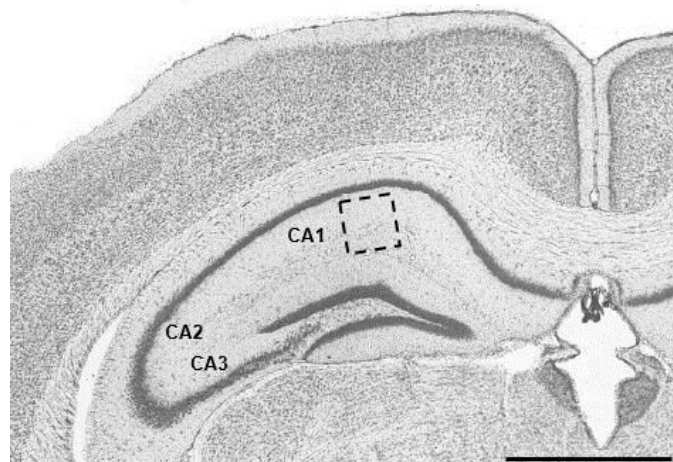
Aurretik aipatutako guztiaz gain, hainbat ebidentzietan agertu da, alzheimer gaixotasuna pairatzen duten garunetan garrantzia handia daukala hipokanpoko baskularizazioak, gune honetako baskularizazioa egoten delako patologia honetan kaltetuena (10). Kasu honetan, oso garrantzitsua da hipokanpoa memoriarekin lotuta dagoela jakitea, eta hipokanpoko baskularizazioaren gutxipenak memoriaren galera bat eragiten duela, hori izanik Alzheimer gaixotasuneako sintomarik garrantzitsu eta nagusia.

Bestalde, hipotesi honi garrantzi handiagoa emateko beste emaitza batzuetan jarri izan da arreta, alzheimer gaixotasunean sintoma kognitiboak agertu baino lehen garuneko hipoperfusio bat ematen da, eta ondorioz, uste da, hipoperfusio horren garapena aztertzen baldin bada alzheimer gaixotasunaren aurrerapausoak nolakoak izango diren ikusi daitezkeela.

Aurretik esan dugunaren ondorioz, garrantzitsua da hipokanpoko baskularizazioa alderatzea alzheimer gaixotasuna duten eta gaixotasun hau ez duten garunen artean, eta hainbat



ezberdintasun ikusi izan dira. Hipokanpoko baskularizazioaren garrantzia zein den ikusita, garrantzitsua da hipokanpoko odol-hodien orientazioa eta kokapena zein den jakitea, eta horrela, bertan lesioren bat emanaz gero, bere mekanismo patologikoa ezagutuko litzateke. Hipokanpoko odol-hodiek eskuara itxura daukate eta bertan zeharkako kokapena duten beste hainbat odol-hodi daude. Odol-hodi nagusien axoi longitudinalek, paraleloki zeharkatzen dituzte odol-hodi nagusienak, eta zeharkako kanpoko eta barneko odol-hodiak sortzen dituzte. Barneko zeharkako hodiak ildaska hipokanpalean kokatzen dira eta euren adarrek arku itxura daukate, hauek hiru zati ezberdinetan bereizten dira: CA1, CA2 eta CA3 (4.irudia).



4.irudia: Hipokanpoko odol-hodien kokapena. (14)

Aurreko ezaugarriak alzheimer gaixotasuna duen paziente batean begiratu gero, kortex eta hipokanpoko baskularizazioaren anomalia argi bat ikusten da; bertako odol hodian diametroa txikiagoa da eta hodi hauek ez daude uniformeki banatuta. Beste aldetik, odol-hodien lumena ez da leuna, zimurtsua da, eta horrek garuneko mikrobaskularizazioa eta odol-fluxua kaltetzen ditu. Ondorioz, hesi hematoentzefalikoaren apurketa, garuneko odol fluxuaren gutxipena eta inflamazioa ematen dira, ondorioz, garuneko neuronen kaltea emango da,  $\beta$ -amiloide metaketarekin batera. Hipokanpoa, kortexa eta talamo bano sentiberagoa da, horregatik, hipokanpoko funtzio kognitiboetan ematen den kaltea larriagoa da baskularizazioaren gutxiegitasunaren ondorioz.

Guzti hau jakin ondoren, argi dago, alzheimer gaixotasuna pairatzen duten pazienteetan baskularizazio aldaketak daudela, eta ikerkuntza hauen ondorioz, bide terapeutiko ezberdinak aurkitzen saia gaitezkeela, bide farmakologiko ezberdinak ireki direlako.

Horregatik, hasieratik aipatu bezala VEGF faktoreak garrantzia dauka Alzheimer gaixotasunean, faktore honek garuneko baskularizazioan eragin positiboa daukalako. Gainera, neurobabeslea da eta eragin angiogenikoa dauka; ondorioz, garunean odol-hodiak sortzea bultzatzen du eta honekin garuneko baskularizazioa hobetuko litzateke. Beraz, guzti honek, Alzheimer gaixotasunaren sintomak eta progresioa gelditu dezake. Hau horrela izanik, ikerketa asko egiten ari dira faktore honen inguruan.

#### 3.1.4. Gaur egungo tratamenduak

Aurretik esan bezala, gaur egun oraindik ez dago alzheimer gaixotasunaren progresioa geratu edo gutxituko duen tratamendurik (10). Gaur egun dagoen tratamenduaren helburu nagusienetariko bat pazientearen eta bere inguruko bizi-kalitatearen hobekuntza bermatzea da, gutxiegitasun kognitiboaren atzerapen bat eraginez eta portaera aldaketa ez gertatzeko prebentzioa emanez. Momentu honetan, bi tratamendu mota daude merkatuan: alde batetik, tratamendu ez farmakologikoa eta bestetik, tratamendu farmakologikoa. Azken honetan bi multzo ezberdintzen dira: sintoma kognitiboaren tratamendu farmakologikoa eta sintoma ez kognitiboaren tratamendu farmakologikoa (15).

Tratamendu ez farmakologikoa lehen aukera izaten da, baina tratamendu farmakologikoarekin ere konbinatu daiteke. Tratamendu mota honen helburuak hainbat dira: mantentze kognitiboa lortzea, aktibitate fisiko eta sozialaren mantentzea lortzea, bizi-kalitatearen hobekuntza bermatzea eta bere zaintzaren lan-karga murriztea. Kasu honetan, aldaketak egiten dira pazientearen gain, familia eta zaintzailearen gain eta bere inguruaren gain.

Beste aldetik, sintoma kognitiboentzako tratamendu farmakologikoa daukagu. Alde batetik, azetilkolinesterasaren inhibitzaileak ditugu: donepezilo, ribastigmina eta galantamina bezalako farmakoak (15). Sintoma kognitiboaren agerpena neurona kolinergikoen gutxipenaren eta garuneko azetilkolina mailak gutxitzearen ondorioz agertzen dela uste da, horri hipotesi kolinergikoa deitzen zaio. Farmako hauek kolinesterasa inhibitzen dute eta horrela azetilkolina apurtzea saihesten dute, horrela azetilkolina mailak handitzen dira garunean. Azetilkolinesterasaren inhibitzaileek funtzio kognitiboaren hobekuntza bat erakusten dute alzheimer gaixotasun moderatu eta larrietan. Hala ere, epe luzera ikusi beharko liratekeen emaitzetan (bizi-kalitatearen hobetzea, adibidez) ez da hobekuntza handiegirik ikusten. Farmako hauen desabantailen artean, eragin desiragaitzen sorkuntza da, intzidentzia ezberdinarekin, baina farmako guztiek eragiten dituzte eragin desiragaitz horiek.

Beste alde batetik, memantina farmakoa daukagu. Hau, glutamatoaren N-metil-D-aspartatoaren antagonista bat da eta alzheimer moderatu eta larrietan erabili ohi da. Azkenik, beste tratamendu ezberdin batzuk ere badaude: estatinak, hormonon terapiak, E bitamina eta antiinflamatorio ez esteroideak tratamendu prebentibo gisa.

Azkeneko tratamendu ezberdin gisa, sintoma ez kognitiboen tratamendu farmakologikoa daukagu, paziente hauetan ematen den umore eta jokabide aldaketak eramatea oso zaila delako. Jokabide aldaketa oso bortitzak jasaten dituzten pertsonetan antipsikotikoak erabiltzen dira, baina ez da bere eragina guztiz ziurtatzen. Paziente hauetan depresioa eta antsietatea pairatzea oso ohikoa da, pazienteen %50ak pairatzen dute. Kasu hauetan serotoninaren inhibitzaile selektiboak diren antidepressiboak erabiltzen dira normalean, hauek direlako eragin desiragaitz gutxiena eragiten dutenak. Beste aldetik, loaren nahasmenduak eduki ditzakete, hauek normalean tratamendu ez farmakologiko bidez tratatzen saiatzen dira, lo-higiene egokiaren ohiturak hartuz, hala ere, horrekin ezinezkoa baldin bada benzodiazepinen erabilera ematen da denbora labur batean zehar.

### 3.2. VEGF-ren erabilera Alzheimerren gaixotasunaren tratamenduan

#### 3.2.1. VEGF definizioa eta ezaugarriak

VEGF familian hainbat faktore ezberdin daude, nagusiena VEGF-A da. Hasiara batean, faktore honen aurkikuntza ugaztunetan eman zen, zelula endotelialetak hazkuntza eragiten zuen faktore bat zela uste zen eta ondorioz, odol-hodien sorkuntza bultzatzen zuela (angiogenesis). Hala ere, ideia hau historian zehar aldatzen joan da, eta ikusi da baskularizazioaren gutxipena dagoen primateen NSZ-an sortua den polipeptido bat dela (11).

Hazkuntza faktore honek gizakiaren bizitzan zehar momentu ezberdinetan funtzio garrantzitsuak dauzka, bai garapen garaian, nahiz heldutasun garaian, garrantzia handia daukalako garuneko zelula neuraletan. Ondorioz, gaixotasun neurologikoetan pisu handia dauka endotelio baskularraren hazkuntza faktore honek. Hori indartzen duen beste teoria bat dago, VEGF faktore hau sistema baskularraren gutxipena daukaten knidarioetan agertzen da, faktore honen espresio maila handiagoa da neuronon garapenean, horregatik hasiera batean faktore neuronal bat bezala ikusi zen baina ondoren odol-hodien sorkuntzan ere eragiten duela ikusi da. Horregatik sistema baskular eta neuronalen seinale prototipikoa

izango da VEGF faktorea, baieztapen hauen ondorioz ondoriozta genezake, faktore honek Alzheimer gaixotasunean izan ditzakeen abantailak.

VEGF-ren eragina ulertzeko, honek zeluletan daukan eragina zein den jakin beharko genuke, eta eragin horren ondorioz, ematen diren emaitzak ezagutu, horrela, VEGF faktoreak Alzheimer gaixotasunaren tratamenduan izan ditzakeen abantailak ikusiko genituzke.

VEGF-ak euren eragina burutzeko hainbat errezeptore ezberdinetara lotzen dira, bi errezeptore familia nagusi daude. Alde batetik, zelulen gainazalean dauden tirosina kinasen errezeptoreetara lotzen dira euren aktibitatea burutzeko, errezeptore hauek VEGFR izenez ezagutzen dira eta hiru mota ezberdin daude. Beste aldetik, tirosina kinaza ez diren beste errezeptore batzuetara ere lotzen dira, errezeptore horiei neuropilina (NRP) deitzen zaie, eta hauek bi mota ezberdinetakoak daude. VEGF familiako kide bakoitzak errezeptore ezberdin batekiko afinitate handiagoa dauka.

Aurretik esan bezala VEGF-aren funtzioa oso garrantzitsua da angiogenesisian, ugalketaren estimulazioan, zelula endotelialen migrazioan eta iragazkortasun baskularren handitzean. Horretaz gain, familia honetako hainbat kidek linfangiogenesisian (hodi linfatikoen sorreran) parte hartu dute, monozitoen berreskuratzean, hematopoesian eta VEGFR edo NRP espresatzen dituzten zelula ez baskularren ugaltzean.

Funtzio eta eginkizun horietaz gain, hasieran esan bezala, eragin neurobabeslea dauka, eta honek garuneko neuronen babesa sustatzen du.

VEGF-k aurretik aipatutako eraginak burutzeko, bakoitzari dagokion errezeptoreetan lotu ondoren beheanzko seinalizazio kaskada bat martxan jartzen du, seinalizazio bide ezberdinetan eraginez. Lehenengo seinalizazio bidea, MEK-MAPK seinalizazio bidea da, honek bere eragina zelulen ugalketa eta migrazioan burutzen du; bigarrena, PI3K-Akt seinalizazio bidea, hemen aktina sortzen da eta ondorioz, biziraupena bermatzen du eta, azkenik, Src-eNOS seinalizazio bidea, honek iragazkortasunean eragiten du.

Ikusi da, VEGF faktore hori positiboki erregulatuz gero, hipoperfusioa orekatu dezakeela, eta ondorioz alzheimer gaixotasuna pairatzen duten pazienteen sintomen hobekuntza bat eragingo lukeela. Ondorioz, neuronen homeostasia orekatzen dute eta neurotoxizidade

probabilitatea jaisten dute (11). Hipoperfusio hori hobetzeko hainbat estrategia proangiogeniko aztertu izan dira, baina oraindik ez da zehatz ezer ikusi.

### 3.2.2. Ekintza mekanismoa eta eragina NSZ-n

VEGF-ek NSZ-an bi eragin ditu: alde batetik, odol-hodien formakuntza erregulatzen du eta bestetik, neuronon migrazioa eta bide axonalen aurkikuntzan laguntzen du. Hodi neuraleko zelulek jariatzen dute VEGF-a, behin faktore hau jariatu ondoren, honek lehenengo *de novo* induzitzen dute plexu baskular perineuralaren formakuntza eta ondoren hodi neuralean dauden odol-hodien barnerako hazkuntzan laguntzen du, garuneko parenkima sortuz (11).

Aurretik esan ditugun funtzioez gain, VEGF familiako kideek eragin zuzena daukate garuneko zelula neuraletan garuneko garapenean zehar eta garuneko funtzioak zuzen bete daitezten. Horretaz gain, garuneko gaixotasun neurobaskularrean faktore hauek garrantzia handia daukate, eragin onuragarriak dituztelako garuneko baskularizazioaren gain. Adibidez, iragazkortasunaren aldaketak eragiten dituzte NSZ-eko perfusioa hobetze aldera, baina kontuan izan behar da, VEGF maila altuegiak edukitzeak bertako homeostasia kaltetu dezaketeela, hesi hematoentzefalikoan kaltea egin ondoren.

Gainera, haurdunaldiaren hirugarren hiruhilekoan VEGF-ren blokeoa baldin badago, odol-hodi peribentrikularren hazkuntzaren blokeoa ematen da eta ondorioz jaioberriak apoptosi peribentrikular estriatala pairatuko du, kortexeko interneurona GABAergikoen gutxipen bat emango da eta bentrikuluetako handipena. Ezaugarri guzti hauek, leukomalazia peribentrikularra eragiten dute, jaioberri goiztiarretan ematen den gaixotasun bat da, eta garuneko substantzia txurian lesio bat eragiten dute.

Pertsona heldu baten NSZ osasuntsu batean VEGF-ak bere eraginak dauzka, mikrobaskularizazioaren dentsitatea erregulatzen du, odol-hodien iragazkortasuna kontrolatzen du eta zelula ama neuronalen ugalketa aktibatzen du eta neurogenesian laguntzen du. Horregatik, gaixotasun neurologikoetan, VEGF-k hainbat neurona ezberdinetan eragina eduki dezake: funtzio neurobabeslea duenez neurona kaltetuak babestuz, neurogenesia aktibatzen dute eta ezberdintzapen neuronala eragin, axoien banaketa eta adarkatzea induzitu eta plastizitate sinaptikoa handitzen dute.

VEGF maila baxuak izatea garrantzitsua dela zelula endotelialen biziraupena bermatzeko eta ondorioz, hesi hematoentzefalikoari babeska emango dio, horrela garuna substantzia

toxikoetatik babesten du. Baina, kontuan izan, VEGF maila altuak dauzkan garun batean NSZ-eko homeostasia kaltetu dezakeela, eta ondorioz gaixotasun neurologikoak sortu, proteina neurotoxikoak sortzen direlako eta ondorioz erreaktibo oxidatiboan ondorioz inflamazioa sortzen da, hondakinak metatzen dira eta oxigeno eta nutriente eskasia eragiten du.

Aurrerago azalduko den bezala, alzheimer gaixotasunaren tratamendua aurkitzen hastean, ikusi da, gaixotasun hau pairatzen zuten arratoi erduetan VEGF faktoreak nanoesfera izeneko partikuletan ematean, eragindako neuronan gainespresioaren ondorioz hauek galduta zeukaten garuneko hipoperfusioaren zati bat berreskuratu zutela eta memoria ere hobetu egin zitzaiela (11) (16) (17). Ikerketa horien emaitzak ikusita, ondorioztatu zen VEGF-aren tratamendua onuragarria izan zitekeela alzheimer gaixotasun goiztiarra zeukaten pazienteetan.

### 3.2.3. Zailtasunak VEGF hazkuntza faktorea NSZ-ra bideratzeko

Jakina da, NSZ-ra farmakoak bideratzerako garaian hainbat arazo topatzen ditugula. Gure garuna bizitzeko beharrezkoa dugun organo bat denez, babes berezi bat behar du (18). Horregatik, NSZ-ren inguruan hainbat hesi daude; hesi hauek substantzia toxikoetatik babesten dute NSZ, baina, aldi berean, nutriente eta oxigenoaren sarrera eta hondakinaren irteera bultzatzen dute. Horregatik, hesi hauek oso selektiboak direla esaten dugu; hauek ez dutenean ongi funtzionatzen garuneko gaixotasunak sortzen dira.

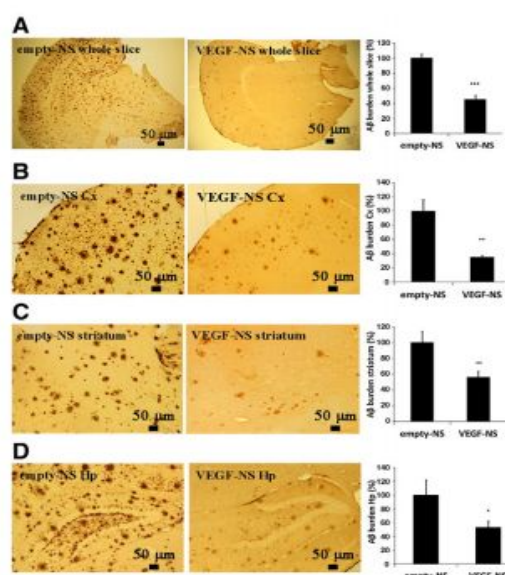
Hesi hauek sortzen duten arazo nagusia garuneko gaixotasunek tratamenduaren beharra daukatenean; eta, hesi horien ondorioz tratamendua bertatik pasa ezin denean ematen da, horren ondorioz, garuneko gaixotasun hauek ez dute beharrezkoa den tratamendurik jasotzen, eta horietako bat da Alzheimerren gaixotasuna. Horregatik, garrantzitsua da hesi hauen funtzionamendua zein den ezagutzea bertara heltzeko bide berriak aurkitu ahal izateko.

Hesi hematoentzefalikoa da garuneko hesirik garrantzitsuena, izan ere, molekulen ehuneko handi baten sarrera galarazten du, garuna eragile toxikoengandik babestuz.

Hesi hematoentzefalikoa zelula endotelialez, astrozitoez eta perizitoez osaturik dagoen hesi bat da, eta konposaketa honen ondorioz, oso selektiboa eta lotura sendoak ditu. Ondoriz, farmako gehienek garuneko sarrera oztopatzen du hesi honek.

Hesi hematoentzefalikoa gainditzeko, hainbat estrategia ezberdin ikertzen ari dira. Alde batetik, eman-bide inbaditzaileak erabiltzea aukera bat izan liteke, adibidez, kirurgia intrakranealaren bidez farmakoak garunean modu zehatz eta lokalizatuan administratzeko. Baina, jakina, estrategia horrek desabantaila ugari ditu, garrantzitsuena ebakuntzarekin lotutako arriskuak direlarik eta horiek estrategia horren aplikazio klinikoa zailtzen dute. Beste aldetik, osolera igarotzen diren farmakoei dagokienez (irenstuta hartzen direnak edo zuzenean zain-barneko eman-bidetik), horiek hesi hematoentzefalikoa gainditu ahal izateko molekula ezberdinak erabili daitezke. Esate baterako, hesi hematoentzefalikoa osatzen duten zeluletako hartzaile espezifikoetara bideratutako estekatzaile eta antigorputzak erabili daitezke, horrela, farmakoak zelula horietan barneratu eta garunera igaro ahal dira. Azkenik, nanoteknologian estrategiek ere garrantzia hartu dute azkenaldian, eta nanopartikula ezberdinak ikertzen ari dira farmakoak garunera bideratzeko (17).

Nanopartikulen ezaugarri nagusienetariko bat bidean zehar ager daitezkeen oztupoak gainditzeko ahalmena da eta gainera, seguruak izaten dira, biobateragarriak eta biodegradarriak izan daitezke eta horien ekoizpena nahiko era sinplean egin daitezke. Hori dela eta, erabiliak izan dira farmako ezberdinak organo ezberdinetara bideratzeko. NSZ-ren kasuan, esate baterako, VEGF hazkuntza faktorea garraiatzeko erabili izan dira entsegu preklinikoetan. Adibidez, 2013.urtean argitaratutako ikerlan batean (19), alzheimerre duten saguei VEGF proteina eman zieten nanoesfera izeneko nanopartikula batzuen bidez (5.irudia). Eman-bide inbaditzailea erabili zuten, kirurgia intrakraneala hain zuzen.



**5.irudia:**  $\beta$ -amiloide metaketaren gutxipena garuneko hainbat gunetan VEGF-aren eraginez (19)

Irudiko emaitzek erakusten duten bezala VEGF eman eta hilabetera  $\beta$ -amiloide plakak gutxitu ziren eta odol-hodi gehiago sortu ziren alzheimerdun saguen garunetan. Gainera, hobekuntza kognitiboak ere nabaritu zituzten VEGF emandako alzheimerdun saguetan.

Bestetik, 2010.urtean argitaratutako beste lan batean (20), VEGF proteina nanopartikulen bidez eman beharrean, VEGF-a jariatzen zituzten zelula biziak txertatu dituzte alzheimerdun saguetan. Hemen ere, aurreko ikerketan bezala, odol-hodi berrien sarrera,  $\beta$ -amiloide plaken gutxitzea eta hobekuntza kognitiboa antzeman zuten.

Azkenik, iaz argitaratutako beste ikerlan batean (21), gene terapia erabili zuten VEGF proteina kodetzen duen ADN terapeutikoa saguen garunera bideratzeko. Material genetikoa bideratzeko, kasu honetan ere nanopartikulak erabili ziren. Hemen ere eman-bide inbaditzailea erabili zen, hau da, kirurgia intrakraneala. Datuek erakutsi zuten, estrategia honen bidez ere odol-hodi berriak sortu zirela eta, beraz hurrengo pausua litzateke alzheimerdun saguetan entseguak egitea ikertzeko ea  $\beta$ -amiloidea gutxitzen den eta ea hobekuntza kognitiboak ematen diren.

Beraz, hiru artikulu hauek aztertu ondoren, lehen bi artikuluetan erakusten dute maila preklinikoan VEGF-ak daukan eragina eta potentziala, izan ere, odol-hodi berrien sorrera,  $\beta$ -amiloidearen gutxitzea eta hobekuntza kognitiboak demostratu dira alzheimerdun sagu ereduetan. Azken artikuluak oraindik hastapenetan badago ere, bidea irekitzen dio terapia genikoaren bidez ere VEGF-a erabiltzeari alzhemerrari aurre egiteko. Oraindik ikerketa gehiago behar diren arren, ikerlan horietan oinarrituta, esan genezake VEGF faktorea egokia izan daitekeela alzhemerrari aurre egiteko.

### 3.3. Etorkizunerako erronkak

Aurretik esan dugun bezala, NSZ-ra bideratzen diren farmakoen zailtasun nagusia hesi hematoentzefalikoa gurutzatzea da. Hesi hori gainditzeko, batzuetan, eman-bide inbaditzaileak erabiltzen dira, adibidez, kirurgia intrakraneala. Bide hori erabili izan da entsegu prekliniko gehienetan animalia ereduetan. Baina, tratamenduak klinikara iristea nahi bada, eman-bide ez-inbaditzaileak erabili beharko lirateke. Adibidez, sudur-barneko eman-bidea.

Analisi farmakozinetiko eta  $^{125}\text{I}$  ( $^{125}\text{I}$ -VEGF) biomarkatzailea erabiliz egin ziren esperimentu batzuetan, ikusi zen VEGF-ak ezin zuela hesi hematoentzefalikoa zeharkatu.



Aurretik esan bezala, VEGF faktorea ematerakoan daukagun hesirik zailena hesi hematoentzefalikoa da. Nahiz eta aurrerapausoak eman diren zentzu horretan, beste eman-bide batzuk ere ikertzen ari dira, esate baterako, sudur barneko eman-bidea (17). Sudur bidearen ondorioz hainbat arazo edo oztopo ekidingo ditugu; adibidez, hesi hematoentzefalikoak farmakoaren sarrera oztopatzea saihestuko dugu, tratamenduen administrazioarekin lotuta dauden beste hainbat arazo ere ez ditugu edukiko, farmakoaren bioerabilgarritasuna hobetuko da eta eragin desiragaitz gutxiago agertuko dira. Arrazoi eta abantaila guzti hauen ondorioz, sudur-bidea geroz eta gehiago erabiltzen da zuzenean garunera heltzea nahi dugun formulazioen kasuan.

Sudur-bidea aztertu izan denean nanopartikula ezberdinak aztertu dira: nanopartikula polimerikoak, nanoemultsioak era nanomizelak. Baina, sudur-bideko tratamendu berri hauek desafio bat dira; oso administrazio bide berriak dira, eta oraindik bertako hainbat ezaugarri ez daude ongi zehaztuta, horretaz gain, nahiko zaila izaten da farmakoen norabidea zehaztu eta kontrolatzea.

Adibide gisa, sudur-bidea kontuan izanik egin den entsegu batean, kitosanozko glutamatozko nanoeskalen neurtutako besikulan sartu ziren farmakoak erabili ziren, eta sudur-bidea da euren administrazio bidea bertatik garuneraino erraz heltzeko. Ikerketan aukeratu zen farmakoa pentamidina izan zen (farmako antiprotozoarioa), eta ikusi zen Alzheimerren gaixotasunean eragin antiinflamatorio eta neurobabesleak zeuzkala eta, ondorioz, gaixotasunaren hasiera atzera zezakeela jakin zen. Baina, farmako honek arazo nagusi bat zeukan, eta pentamidinaren aho bidezko hartzea oso mugatua dago, bioeskuragarritasun eskasa duelako eta hepatotoxizidade altua duelako. Muga horien ondorioz, farmako honen administrazio bide ezberdinak aztertu ziren, eta sudur-bidea aztertu izan da. Eta ikerketa honek emaitza positiboak eman zituen (17).

Nanoteknologia eta sudur-bidea erabiliz ikusi da errazagoa dela hesi hematoentzefalikoa igarotzea, arazo gutxiago dauzkagulako; eta errazagoa delakoa, farmako kantitate egoki bat zehaztea garuneko gunen espezifiko batera joateko. Nanoteknologia eta sudur-bidea, biak oso aztergai berriak dira, oraindik ez dira guztiz ezagutzen, baina *in vitro* eta *in vivo* egin diren ikerketa guztietan gaixotasun neurologikoen tratamendua bultzatzeko abantaila izugarriak ikusi izan dira. Horregatik, Alzheimer gaixotasunaren tratamenduak hainbat baliabide berri izango ditu, emaitza positiboak ikusi izan direlako.

Amaitzeko, VEGF proteinan oinarritutako terapien eragina sakonago ikertu beharra dago gizakietara pasa aurretik. Alde batetik, VEGF faktorea garraiatuko duten molekulak hobetu beharra daude, eta eman-bide ez-inbaditzaileen bidez hesi hematoentzefalioa gainditzen dutela ziurtatu behar da. Beste aldetik, estrategia terapeutiko honen eraginkortasunagehiago aztertu behar da, adibidez, dosia doitu ahal izateko.

#### 4. ONDORIOAK

Eskuragarri daukagun literatura zientifikoak argi erakusten du azken urteetan aurrerapauso handiak eman direla Alzheimerren gaixotasunaren tratamenduan baina oraindik asko dagoela ikertzeko. Hala ere, itxaropena dago, aurretik aipatutako emaitzetan erantzun positibo eta interesgarriak atera direlako baskularizazioaren eta  $\beta$ -amiloideen gain.

Jakina da, Alzheimer gaixotasuna gaixotasun multifaktorial bat dela, eta hasieran hipotesi garrantzitsu bakarra baldin bazegoen ere,  $\beta$ -amiloide metaketa, gaur egun, ezaguna da, beste hipotesi garrantzitsu batzuk ere eragiten dutela, hala nola, garuneko baskularizazioaren gutxipenak. Gainera, azken hau oso garrantzitsua dela ikusi da, jakin delako, Alzheimerren sintomak agertu baino askoz lehen ematen dela baskularizazioaren gutxipena, ondorioz, garuneko baskularizazioa zein den jakingo bagenu, gaixotasunaren eboluzioa zein den jakingo genuke. Eta hori, prebentziorako oso garrantzitsua da.

Azken urteetan, Alzheimer gaixotasunean VEGF faktorea eta garuneko neurobaskularizazioa hartzen ari den garrantziaren ondorioz, hurrengo ikerketak bide honetatik bideratuak izango dira. Oso garrantzitsua da, neurobaskularizazioak demenzia mota honetan daukan papera zein den jakitea; eta ikusi den bezala, garuneko baskularizazioa; batez ere, hipokanpokoak, gutxituta dagoela, eta baskularizazio honen igoerak oroimenean eta Alzheimer gaixotasunaren sintometan hobekuntza batzuk eragiten dituela.

VEGF faktoreak dituen eraginak oso garrantzitsuak dira Alzheimer gaixotasunean, neurobabeslea delako eta garuneko baskularizazioa hobetzen duelako. Bi eragin horiek ikusi dira, demenzia honetan oso garrantzitsuak direla; beraz, tratamendua aurkitzeko garaian faktore honen behar handia ikusten da. Hala ere, kontuan izan, aurretik esan bezala, VEGF maila handiegia ere ez dira komeni, honek homeostasiaren desoreka bat eragin dezakeelako. Beraz, garrantzitsua da, faktore honen maila zehatz eta egokiak zein diren jakitea, garunean eragin desiragaitz ez dezan eragin. Beraz, VEGF-ren eraginak eta

Alzheimerren gaixotasunaren kausak ikusi ondoren faktore hau erabilgarria izan liteke honen tratamenduan. Horretaz gain, beste gaixotasun neurologiko batzuetarako ere erabilgarria izan daiteke, iktusa adibide, bertan ere garuneko baskularizazioaren beharra dagoelako tratamenduan eta VEGF-k hor eragin positiboa izan lezakeelako.

Ondoren, garuneko gaixotasun bat izanik, hesi hematoentzefalikoa ere oztopo bat izan daiteke. Bertara heltzea ez delako gorputzeko beste organo batera heltzea bezain erraza, oztopo horiek gutxitze asmoz, nanoteknologia adarra erabili izan da.

Bestetik, aurrekoarekin lotuta, administrazio bidea zein den aukeratu beharko litzateke, eta hainbat ikerketen ondoren ikusi da, sudur-bideak garunarekin komunikatzeko bide zuzen bat duela, eta hainbat oztopo saihesten dituela bide hori erabiliz. Horretaz gain, aho-bideak izan ditzakeen beste oztopo batzuk saihesten ditu: adibidez, hepatotoxizitatea edo bioerabilgarritasun gutxipena. Beraz, sudur-bidea etorkizuneko estrategia gisa erakargarria izan daiteke Alzheimerren gaixotasunaren tratamenduan VEGF nanopartikulen bidez sudur-bidetik emateko. Hala ere, nanoteknologiaren adarra eta sudur-bidearen administrazio bidea nahiko adar berriak dira, eta ez dira guztiz ezagutzen. Oraindik, ez dakigu ziur ea garuneko gune zehatz batera nola heldu daitekeen.

Azkenik esan, Alzheimer gaixotasunean oraindik asko dagoela ikertzeko, eta gure gizartean garrantzia handia daukan gaixotasun bat dela, daukan prebalentzia handiaren eta tratamendu eraginkor ezaren ondorioz. Beraz, aurrerapauso asko egin diren arren, eta gauza berri asko ezagutu diren arren oraindik ikerketa asko daude egiteko. Edonola ere, gaur egun eskuragarri ditugun lehen emaitzak kontuan hartuta, esan genezake etorkizunerako estrategia terapeutiko itxaropentsua izan litekeela VEGF-aren erabileran oinarritutako tratamendua, eman-bide ez-inbaditzaileak erabilia alzheimerraren garapena modu seguruan moteltzeko baliagarria izan litekeena. Gaur egun merkatuan dagoen tratamenduarekin bateragarria izan daiteke VEGF oinarri hartuta sartuko den tratamendua. Orain artean dagoen tratamendua eraginkorra baita Alzheimerren gaixotasunen sintomen tratamenduan eta VEGF-rekin bateratzean, sintomak arintzeaz gain gaixotasunaren prebentzioan eragingo luke, beraz, oso interesgarria da. Dena dela, gizakietara pasa aurretik, oraindik ere asko dago egiteko. Adibidez, tratamenduaren efektuak duen iraupena edo dosien doiketa nola egin zehaztu beharko litzateke, eta bestetik, eman-bide ez-inbaditzaileak hala nola sudur-barnekoa, sakonago ikertu.

## 5. BIBLIOGRAFIA

- (1) Núñez Parrilla, M. *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2012. 263-299.
- (2) Enfermedad de Alzheimer: MedlinePlus en español. Medlineplus.gov. <https://medlineplus.gov/spanish/alzheimersdisease.html>. 2020an argitaratua. 2020ko abenduaren 8an kontsultatua.
- (3) Alzheimerraren zenbakiak CITA Alzheimer Fundazioa. Cita-alzheimer.org. <https://www.cita-alzheimer.org/gaixotasuna/alzheimerraren-zenbakiak>. 2020an argitaratua. 2020ko azaroak 18an kontsultatua.
- (4) Enfermedad de Alzheimer: Datos y Cifras. BrightFocus Foundation. <https://www.brightfocus.org/espanol/la-enfermedad-de-alzheimer-y-la-demencia/enfermedad-de-alzheimer-datos-y-cifras>. 2017an argitaratua. 2020ko azaroaren 17an kontsultatua.
- (5) Assessing the socioeconomic impact of alzheimer`s in western europe and canada. Eiuperspectives.economist.com. [https://eiuperspectives.economist.com/sites/default/files/AssessingthesocioeconomicimpactofAlzheimer%e2%80%99sinwesternEuropeandCanada\\_0.pdf](https://eiuperspectives.economist.com/sites/default/files/AssessingthesocioeconomicimpactofAlzheimer%e2%80%99sinwesternEuropeandCanada_0.pdf). 2017an argitaratua. 2020ko azaroaren 18an kontsultatua.
- (6) Liesz A. The vascular side of Alzheimer's disease. *Science*. 2019;365(6450):223-224. doi:10.1126/science.aay2720
- (7) Carretero Colomer M. Restablecimiento de la transmisión neuronal glutamatérgica en las demencias seniles. Elsevier.es. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-restablecimiento-transmision-neuronal-glutamatergica-demencias-13055971>. 2003an argitaratua. 2020ko azaroaren 18an kontsultatua.
- (8) Du A, Jahng G, Hayasaka S et al. Hypoperfusion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease by arterial spin labeling MRI. *Neurology*. 2006.
- (9) Perda de volume do hipocampo pode prever eventual perda de memória. Banco da Saúde. <https://www.bancodasaude.com/noticias/perda-de-volume-do-hipocampo-pode-prever-eventual-perda-de-memoria/>. 2016an argitaratua. 2020ko abenduaren 21ean kontsultatua.
- (10) Zhang X, Yin X, Zhang J. *High-resolution mapping of brain vasculature and its impairment in the hippocampus of Alzheimer's disease mice*. *National Science Review*. 2019; 6: 1223-1238.
- (11) Lange C, Storkebaum E, de Almodóvar, C. et al. Vascular endothelial growth factor: a neurovascular target in neurological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12: 439–454

- (12) Rius-Pérez S, Tormos AM, Pérez S, Taléns-Visconti R. Vascular pathology: Cause or effect in Alzheimer disease?. *Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer?. Neurologia*. 2018;33(2):112-120. doi:10.1016/j.nrl.2015.07.010
- (13) Introducción a la neurología. StuDocu. <https://www.studocu.com/co/document/universidad-de-los-andes-colombia/neurologia/apuntes/introduccion-a-la-neurologia/5266604/view>. 2020an argitaratua. 2020ko azaroaren 18an kontsultatua.
- (14) Flavonoid quercetin reduces gliosis after repetitive mild traumatic brain injury in mice. *Research gate*. [https://www.researchgate.net/figure/ROI-in-hippocampal-CA1-zone-CA1-CA2-CA3-fields-of-hippocampus-The-dotted-square\\_fig1\\_311518503](https://www.researchgate.net/figure/ROI-in-hippocampal-CA1-zone-CA1-CA2-CA3-fields-of-hippocampus-The-dotted-square_fig1_311518503). 2016an argitaratua. 2020ko abenduaren 6an kontsultatua.
- (15) Infac. Enfermedad de Alzheimer. Euskadi.eus. [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2010/es\\_def/adjuntos/infac\\_v18\\_n6.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2010/es_def/adjuntos/infac_v18_n6.pdf). 2010an argitaratua. 2020ko azaroaren 18an kontsultatua.
- (16) Giunchedi P, Gavini E, Bonferoni MC. Nose-to-Brain Delivery. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):138. 2020an argitaratua. doi:10.3390/pharmaceutics12020138
- (17) Villate-Beitia I, Puras G, Soto-Sánchez C, et al. Non-viral vectors based on magnetoplexes, lipoplexes and polyplexes for VEGF gene delivery into central nervous system cells. *Int J Pharm*. 2017;521(1-2):130-140. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.02.016
- (18) BrainBarrier4You Startpage - BrainBarriers4You. Brainbarriers4you.eu. [https://brainbarriers4you.eu/brainbarrier4you-startpage\\_es.html](https://brainbarriers4you.eu/brainbarrier4you-startpage_es.html). Published 2020. Accessed January 21, 2021.
- (19) Herrán E, Pérez-González R, Igartua M, Pedraz JL, Carro E, Hernández RM. VEGF-releasing biodegradable nanospheres administered by craniotomy: a novel therapeutic approach in the APP/Ps1 mouse model of Alzheimer's disease. *J Control Release*. 2013;170(1):111-119. doi:10.1016/j.jconrel.2013.04.028
- (20) Spuch C, Antequera D, Portero A, et al. The effect of encapsulated VEGF-secreting cells on brain amyloid load and behavioral impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. *Biomaterials*. 2010;31(21):5608-5618. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.03.042
- (21) Gallego I, Villate-Beitia I, Soto-Sánchez C, et al. Brain Angiogenesis Induced by Nonviral Gene Therapy with Potential Therapeutic Benefits for Central Nervous System Diseases. *Mol Pharm*. 2020;17(6):1848-1858. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.9b01213
- (22) Rivera N. Estrategias terapéuticas en la enfermedad de alzheimer. Idus.us.es. <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/65327/Estrategias%20terap%C3%A9uticas.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Published 2017. Accessed January 21, 2021.

