

---

# PROTOI PONPAREN INHIBITZAILEEN ERAGINA ALZHEIMER GAIXOTASUNEAN

---

Farmazia

2021-2022ko ikasturtea

**Gradu Amaierako Lana**

EGILEA: Irene Bautista Lopez

TUTOREA: Iván Manuel Vicente

# AURKIBIDEA

LABURPENA

HITZ GAKOAK

1. SARRERA.....	1
2. HELBURUAK.....	1
3. GARAPENA.....	2
3.1 Protoi ponparen inhibitzaileak.....	2
3.1.1 Farmakologia.....	2
3.1.1.1 Omeprazola.....	2
3.1.2 Sailkapena.....	4
3.1.3 Erabilera.....	4
3.1.4 Segurtasuna.....	5
3.2 Alzheimer gaixotasuna.....	6
3.2.1 Hipotesi amiloidea.....	6
3.2.1.1 Bide ez-amiloidogenikoa.....	7
3.2.1.2 Bide amiloidogenikoa.....	7
3.2.1.3 A $\beta$ mailen handitzea PPIen eraginez.....	8
3.2.1.4 A $\beta$ metaketaren ondorioak.....	11
3.2.2 Hipotesi kolinergikoa.....	11
3.3 PPI-ek sistema kolinergikoan duten eragina.....	13
3.3.1 Kolina azetil-transferasa eta PPIak.....	13
3.3.2 PPI-en selektibitatea ChAT-rekiko.....	17
3.4 PPI-ak eta B12 bitamina urritasuna.....	19
3.4.1 B12 bitaminaren garrantzia.....	19
3.4.2 PPI-ek B12an duten eragina.....	19
3.4.3 B12 bitaminaren bioeraldaketa.....	20
3.4.3.1 Hiperhomozisteinemia.....	20
3.4.4 B12 maila serikoei buruzko ikerketa.....	21
4. ONDORIOAK.....	22
5. BIBLIOGRAFIA.....	23

## LABURPENA

Alzheimer gaixotasuna (AG) dementzien artean motarik arruntena izateaz gain, nahasmendu neurodegeneratibo prebalenteena da mundu osoan.

Gaixotasun hau faktore genetikoarekin erlazionatu dugu betidanik, eta nahiz eta faktore hori egon badagoen, farmako batzuek dementzietan izan dezaketen eragina itu garrantzitsua bihurtzen ari da, arrisku faktore garrantzitsua dirudiena gaixotasunaren sustapenerako. Farmako horien artean protoi ponparen inhibitzaileak (PPI) ditugu.

AGa honako honengatik da bereizgarria: endekapen sinaptiko eta neuronal selektiboagatik, endekapen baskularragatik eta bi ezaugarri histopatologikoengatik: peptido  $\beta$ -amiloidez ( $A\beta$ ) eratutako xafla senil extrazelularrak eta hiperfosforilatutako tau proteinaz osatutako haril neurofibrilarrak. AGa duten pazienteen garunetan lehen mailako aldaketa neurokimikoak ikusi dira sistema kolinergikoari begira, eta horrek disfunzio kolinergikoa iradokitzen du, besteak beste paziente horien memoriaren, ikaskuntzaren, arretaren eta beste prozesu kognitibo komun batzuen alterazioetan.

Arestiko ikerketek, PPIek  $A\beta$ -an, tau proteinan eta sistema kolinergikoan eragin ditzaketen aldaketak frogatu dituzte. Farmako hauen esposizioa dementzia-intzidentziarekin lotzen duten azterketa farmako-epidemiologikoen emaitzek zera adierazten dute: azaleratzen ari den PPIen jarduteko modu hau kezagarria da hain latza izan daitekeen gaixotasunaren sorkuntzari begira.

Bestalde, B12 bitamina garrantzitsua da proteinen metabolismorako, odolean globulu gorrien sorrerarako eta nerbio-sistema zentralaren mantentzean laguntzeko, besteak beste. B12ak digestio proteolitiko azidoa behar du xurgatua izateko; PPIren erabilerak, ordea, hipoklorhidria eragiten du, B12-ren malabsortzioa eragiten duena. Bitamina honen urritasuna narriadura kognitiboarekin lotuta dagoela frogatu da, beraz ikertzeko itu garrantzitsua daukagu aurrean.

**Hitz gakoak:** Alzheimer gaixotasuna, protoi ponparen inhibitzaileak, dementzia,  $\beta$ -amiloidea, tau proteina, sistema kolinergikoa, kolina azetil-transferasa, B12 bitamina.

## 1. SARRERA

Protoi ponparen inhibitzaileen (PPI) gehiegizko erabilerak hondatze kognitiboarekin zerikusia eduki dezakeela dirudi. Zenbait ikerketa prospektibo obserbazionalek norabide hau jarraitzen dute; beraz, nahiz eta hauekin kausalitatea ezin finkatu, erlazioa egon daitekeela dirudi.

Gaur egun, PPI-ak behar baino gehiagotan preskribitzen dira eta kasu gehienetan beharrezkoak ez direnean. Izan ere, Sociedad Española de Patología Digestiva-k (SEDP) PPIen %54 eta 69% arteko preskripzioak ezegokiak direla dio [1]. Hau dela eta, erabilera egokiarekin seguruak diren farmako hauek, efektu desiragaitzak pairatzera eraman gaitzakete neurri egokian ez erabiltzekotan. Beraz, ebidentzietan oinarrituz, eragin desiragaitz horien artean Alzheimer gaixotasuna (AG) edo antzeko dementziak aztertzea dauka helburu lan honek.

AG dementzien artean motarik arruntena da eta gehien bat 65 urtetik gorako pertsonen eragiten die [2]. Fisiopatologia konplexua duten gaixotasun kroniko neurodegeneratiboak dira dementziak, zeinetan faktore genetikoek eta ingurumenek eragina duten [3]. Arestiko ikerkuntza klinikoek, esan bezala, PPIak dementzia izateko arriskuarekin erlazionatuta daudela frogatu dute, AGa barne.

PPIen eragin desiragaitz neurologikoak ohikoak ez izan arren, zenbait txosten preklinikoek farmako hauek A $\beta$  mailak handitu ahalko luketela zehaztu dute, tau proteinarekin elkarreragin, eta mikroingurune neuronalari eragin mekanismo batzuen bitartez [4].

PPIen eta dementziaren arriskuaren arteko eztabaida kontuan izanik, bai eta efektu kognitibo zein neurobabesleak, berrikuspen honen helburua PPIek eta gaixotasun honetan eragin ditzaketen efektuen arteko erlazioa aztertzea da, bai ikuspuntu neurobiologiko eta bai kliniko batetik.

## 2. HELBURUAK

Helburu nagusia PPI-ek duten ekintza mekanismoak, horren albo-ondorioek, edota zeharkako mekanismoek hondatze kognitiboan zer-nolako eragina eduki dezaketen aztertzea izango da. Horretarako:

- PPIen ekintza mekanismoa sakonki aztertu.
- PPI-en preskripzio ezegokiak direla eta sor daitezkeen albo-ondoriak ikertu.
- Alzheimer gaixotasuna edo parekoak diren dementziak eta PPI-ren erabilerak izan dezaketen erlazioa aztertu.

Helburu hauek aurrera eramateko PubMed eta Scopus datu baseetan egin da bilaketa 2022. urteko urtarrila eta maiatza artean. Erabilitako hitz-gakoak “Alzheimer”, “Proton pump inhibitors”, “PPI and Alzheimer disease”, “Dementia”, “Cholinergic system”, “ $\beta$ -amyloid”, “B12 vitamin” “B12 and hyperhomocysteinemia” izan dira, besteak beste. Bilatutako ikerlan ezberdinez baliatuz, PPIek Alzheimer gaixotasunean izan dezaketen eraginari buruzko berrikuspen bibliografikoa egin da.

### 3. GARAPENA

#### 3.1 PROTOI PONPAREN INHIBITZAILEAK

Konposatu multzo honek modu selektiboan eragiten du jariatze azido gastrikoaren prozesuaren azken katebegan, ATPasa- $H^+/K^+$  edo protoi-ponparen gain, horregatik; *protoi ponparen inhibitzaile* gisa ezagutzen dira. Aipatutako entzimak nahitaezko urratsa adierazten du  $H^+$  jariatze-prozesuan, beraz, eta  $H_2$  antagonistekin alderatuta, farmako hauen inhibizio-ahalmena ez dago ekoizpen azidoa eragiten duen estimuluaren menpe [5].

##### 3.1.1 Farmakologia

Protoi ponparen inhibitzaileek propietate farmakodinamiko eta farmakozinetiko oso antzekoak dituzte; hala ere, omeprazola familia honetako konposatu nagusia da, «serie-burua» delako, baita erabiliena ere. Beraz, taldearen adibide gisa hartuz, bere farmakologia xehetasunez azalduko da ondoren.

##### 3.1.1.1 Omeprazola

Omeprazola base ahula da ( $pK_a = 4$ ), heste meharrean xurgatu eta odolera igaro ondoren zelula parietalera iristen dena. PH balio fisiologikoetan, molekula ez dago elektrikoki kargatuta eta arazorik gabe zeharkatzen ditu mintz biologikoak. Aitzitik, ingurune azido batean, zelula parietalaren kanalikulu jariatzailean aurkitu dezakegunaren antzera; bere egitura molekularra protonizatu egiten da, ahalmen lipofiloa galtzen du, eta zelula-mintza zeharkatu ezin duenez, ezin izango da zelula parietalaren barrualdera itzuli. Hori dela eta, kanalikuluaren argian harrapatuta geldituko da [5].

PPI guztiak bezalaxe, profarmakoa da, berak ez baitu bere kabuz protoi-ponparekin interakziorik egiten, baizik eta geroagoko konbertsioaren beharra du protonizatutako forma hau konposatu tetrazikliko aktiboa bihurtzeko (sulfonamidaren deribatua). Honako hau zelula parietalaren kanalikulu jariatzailean dagoen ingurune azidoari esker da posible (*Fig. 1*) [5].

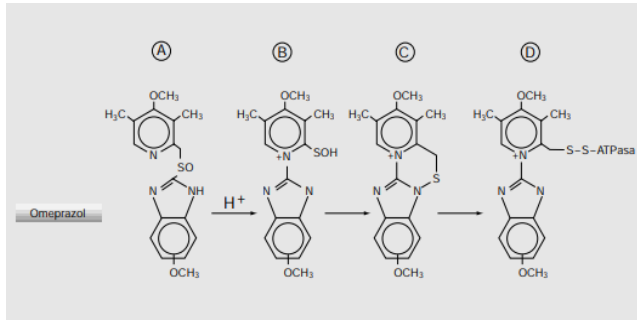


Fig. 1. Azidoak gauzatutako aldaketak (A) omeprazolaren egituran, haren forma aktiboa (B) bihurtuz. Konposatu honek ATPasa-H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> argi-aldeko sulfhidriko taldeekin erreakzionatzen du «konplexu inhibitzailea» (C eta D) deiturikoa sortuz [5].

Konposatu honek azkar erreakzionatzen du disulfuro-loturak sortuz ATPasa-H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ren argi aldeko a kateko zisteina-hondarrekin, eta konplexu inhibitzailea delakoa sortzen du (Fig. 2). Ezagutzen diren 4 zisteina-hondarrekin gauzatzen dute lotura: Cys-321, Cys-813, Cys-822 eta Cys-891, protoi ponpan aurkitzen direnak [6].

Teorian, lotura horiek agente erreduktoreek hauts ditzakete, baina zelula parietalaren baldintza biologikoetan ia itzulezinak dira, eta, beraz, ATPasa-H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> inhibitze hori lehiakortasunik gabeko prozesutzat jo daiteke. Horregatik, behin hori gertatuta, protoi ponparen inhibizioa mantentzeko ez dago omeprazolaren kontzentrazio plasmatico iraunkor edo konstante baten beharrik.

Inhibizio hau dela eta, zelula parietalak azidoa jariatzeko gaitasuna berrezartzeko duen modu bakarra, entzimaren molekula berri bat sintetizatzea da. Giza ATPasa- H<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> ren erdibizitza 18 ordutik gorakoa dela dirudenez, *de novo* genesi entzimatico hau gauzatzeko premia horrek H<sup>+</sup> jariaketan eragindako efektu inhibitzailearen iraupen luzea bermatzen du [5].

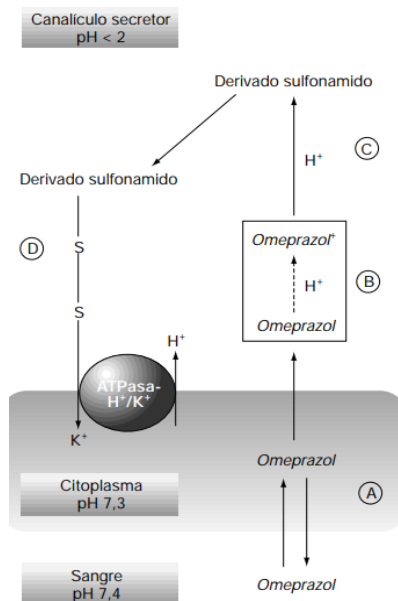


Fig. 2. Omeprazolaren ekintza mekanismoa zelula parietalaren jariapen azidoaren gain. Farmakoa zelula parietalera heltzen da odolak garraiatuta; zitoplasmara zabaldu, eta kanalikulu jariakorraren ingurune azidoan protonizatu egiten da (B). Hau dela eta, harrapatuta gelditzen da, hesi biologikoak zeharkatzeko gaitasuna galtzen baitu. Ondoren, eta ingurune azido honen ekintza berdinatuz, bere egitura kimikoa modifikatu egiten da sulfonamida deribatua (C) bihurtuz. Konposatu tetrazikliko horrek lotura kobalenteen bidez erreakzionatzen du ATPasa-H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> argi-aldeko sulfhidriko taldeekin, konplexu inhibitzailea delakoa sortuz [5].

### 3.1.2 Sailkapena

Dakigunez, inhibizio itzulezina sulfenamida tetraziklikoaren eta propoi ponparen zisteina hondar eskuragarri baten arteko S-S lotura kobalente baten bidez ematen da. Protoi ponparen inhibitzaileak, esan bezala, 4 zisteina hondarrekin lotzen dira: Cys-321, Cys-813, Cys-822 eta Cys-892 [6].

Lehenengo belaunaldiko PPIak:

**Omeprazol:** Komertzializatutako lehen PPIa izan zen. Bi isomero optikoen (omeprazol R eta S) arteko nahaste errazemiko bat da [8], eta bere forma aktiboa lortu ondoren bi zisteina hondarretara lotzen da kobalentekei Cys-813 eta Cys-892 [6].

**Lansoprazol:** Cys-321, Cys-813 eta Cys-892 zisteina hondarretara lotzen da; hau da, omeprazolak lotzen dituen aipatutako bi hondarrekin lotura eratzeaz gain, hirugarren batera ere lotzen da (Cys-321) [6].

**Pantoprazol:** Kasu honetan, aldiz, zisteina hondar bakar batera lotzen da: Cys-813 edo Cys-822 hondarrera [6].

Bigarren belaunaldiko PPIak:

**Rabeprazol:** Cys-813 eta Cys-822 hondarretara lotzen da hasieran. Hala ere, ikusi denez, guztizko inhibizioa edo inhibizio totala gauzatu ostean, 321 eta 892 zisteinetara ere lotzen da azkenean [6].

**Esomeprazol:** S-omeprazolari buruz gaude hitz egiten, beraz, Cys-813 eta Cys-892 hondarrekin lotzen da ere. Hala ere, omeprazola ez bezala (S-omeprazol + R-omeprazol), esomeprazola ez da nahaste errazemiko bat, S-omeprazolez soilik baitago osatua. Enantiomero gisa kaleratutako lehenen PPIa izan zen, eta propietate farmakologikoak eta azidotasunaren ezabapena hobetzeko garatu zen [7].

### 3.1.3 Erabilera

Gaur egun Espainian onartutako PPIen erabilerarako indikazioak honako hauek dira:

Ultzera peptikoan (gastriko zein duodenaletan) *Helicobacter pylori* (HP) negatiboak diren pazienteetan. HP erradikatzeko ere erabiltzen dira, baita Zollinger-Ellison sindromean eta estresak gauzatutako ultzeren profilaxian (batez ere, zainketa intentsiboetako unitatean (ZIU) ingresatuta dauden pazienteetan edota arrisku gastrointestinal altua daukatenetan) ere [7].

Antiinflamatorio ez-esteroideoek (AINE) eta azido azetil salizilikoak (AAS) induzitutako gastroenteropaten prebentzioan indikatuta daude, baina arrisku gastrointestinala aurkezten duten pazienteetan soilik. Gainera, hemorragia digestibo altuan, errefluxu gastroesofagikoan, dispepsia funtzionalean eta ikertuta gabeko dispepsian, esofagitis eosinofilikoan, eta gutxiegitasun pankreatiko exokrinoan ere erabili daitezke [7].

Beheko taulan (1.Taula) indikazio batzuetan erabiltzen diren PPI ezberdinak beha ditzakegu [8]; hala ere, lan honen helburua gaitz ezberdinen tratamendua ezagutzea ez denez, esparru honi buruzko azterketa sakonik ez da egingo.

Indicación	Omeprazol	Pantoprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Tratamiento profiláctico de la úlcera gástrica y duodenal benignas	+++		+++	+++	
Tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociada a <i>Helicobacter pylori</i>	+++		+++		+++
Prevención de úlcera gastroduodenal inducida por AINE (antiinflamatorios no esteroideos)	+++	+++			
Síndrome de Zollinger Ellison	+++	+++			
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	+++		+++	+++	+++

1. Taula. Baimendutako PPI-en erabilerak [8].

### 3.1.4 Segurtasuna

PPIak farmako oso segurutzat hartzen dira urteetan zehar pilatutako esperientzia eta haien mundu mailako kontsumoa dela eta. Haien eragin desira-gaitz ohikoen artean (noizbehinkakoak eta arinak direnak) zefalea, insomnioa, parestesia, logura, bertigoa, abdomeneko mina, idorreria, beherakoa, flatulentzia, goragale/gorakoak, pruritoa, ondoez orokorra, ahultasun muskularra, ilea erortzea eta edema periferikoak ditugu besteak beste [9].

Hala ere, SEDPak gaur egun PPIen %54 eta 69% arteko preskripzioak ezegokiak direla dio [1]; hortaz, erabilera egokiarekin seguruak diren farmakoa hauek, efektu desira-gaitzak pairatzera eramán gaitzakete neurri egokian ez badira erabiltzen.

Askotan ikusten diren kasuak farmako hauek “kronikoki” hartzea edota libreki hartzea (mediku batek preskribitu gabe) izan daitezke. Horretarako, STOPP/START irizpideei erreparatzea ondo legoke, STOPP irizpideen artean *PPIak gehienez 8 astez hartzea* aurki baitezakegulako [10]. Aipatutako irizpide honek gure gizartean daukagun arazo handia islatzen du, gaur egun gehien kontsumitzen diren farmakoen artean baitaude [9], hauek denbora mugatuan erabiltzeak duen garrantziaren berri izan gabe.



## 3. 2 ALZHEIMER GAIXOTASUNA

Dementzien artean motarik arruntena izateaz gain, AGa nahasmendu neurodegeneratibo prebalenteena da mundu osoan zehar [3]. Honako honengatik da bereizgarria: endekapen sinaptiko eta neuronal selektiboagatik, endekapen baskularragatik eta bi ezaugarri histopatologikoengatik; peptido  $\beta$ -amiloidez ( $A\beta$ ) eratutako xafla senil extrazelularrak, eta hiperfosforilatutako tau proteinaz osatutako haril neurofibrilarrak [4].

Garuneko peptido  $\beta$ -amiloideen metaketa extrazelularrak kalte oxidatibo zein inflamatorioa gauzatzen du, aldi berean galera energetiko eta disfunzio sinaptiko batera eramanez [3]. Tau proteina, esan bezala, haril neurofibrilarren osagai printzipala da, eta hauen kantitatea dementziaren intentsitatearekin dago zuzenki erlazionatuta [11].

Egile ugari hondatze kognitibo ahula (HKA) AG garatzeko arrisku faktore garrantzitsuena kontsideratzen dute [12]. Hori horrela, HKA pairatzen duten pazienteen %40-60ak AG garatuko du hurrengo 5 urteetan [13], nahiz eta gainontzeko portzentaiak hondatze kognitiboaren forma egonkorra mantentzen duen [14].

2015ean, munduan dementziadun 47 milioi pertsona inguru zeuden, eta, biztanleria-proiekzioen arabera, egungo dementziaren prebalentzia konstante mantentzen bada, 2050. urtean 130 milioi pertsona inguruk pairatuko dute. Espainian, 75-79 urteko biztanleriaren % 3-4ak Alzheimer gaixotasuna dauka diagnostikatuta, eta ehuneko horiek % 34raino igotzen dira 85 urtetik gorakoan artean [2].

Gainera, *Sociedad Española de Neurología*-ren (SEN) kalkuluen arabera, 65 urtetik gorako biztanleriaren %15 inguruk narriadura kognitibo arina du, eta kasuen %50ean AG-gatik izango litzateke. Hori gutxi balitz, haien datuen arabera, urtero 40.000 Alzheimer kasu berri diagnostikatu dira Espainian. Hala ere, oraindik arinak diren Alzheimer kasuen %80 diagnostikatu gabe daudela kalkulatu da, eta kasu guztien %30 eta 40 artean ere hala egongo lirakekeela [2].

### 3.2.1 Hipotesi amiloidea

$A\beta$  peptidoen eraketa proteina amiloide prekursorearen (APP) zatiketa sekuentzialagatik gertatzen da eta bi proteasek zuzentzen dute:  $\beta$ -sekretasak (BACE1) eta  $\gamma$ -sekretasak. Honi bide amiloidogenikoa deritzogu; baina bide ez-amiloidogenikoa ere badago [15].

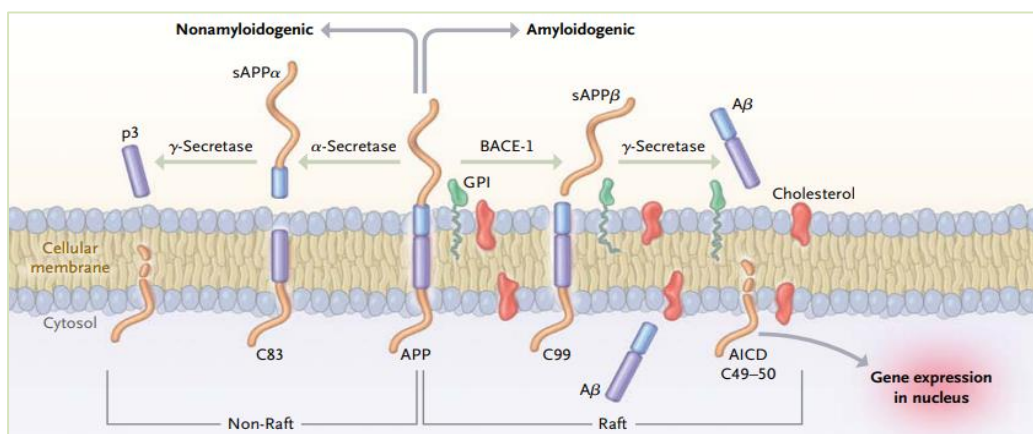
Jakina da APPa erretikulu endoplasmiko zimurtsuan sintetizatu ondoren, Golgi aparatutik pasatzen dela bertan glikosilatuz, eta geroago, garraiorako besikuletan paketatzen da. Zitoplasma zeharkatu eta, azkenik, zelula-mintzean txertatzen da. Bertan, hainbat proteasen bidez prozesatzen da, proteinaren zati beragatik lehiatzen diren 2 prozesu jarraituz [11].

### 3.2.1.1 Bide ez-amiloidogenikoa

Bide ohikoena den horretan,  $\alpha$ -sekretasak, APPa mozten du; eta, horrela, mozketaren emaitza honakoa da: disolbagarria den  $\alpha$ -APPs fragmentua eremu extrazelularrera askatzea, eta C83 fragmentua mintzean txertatua gelditzea. Mintzean integratuta geratzen den zatia  $\gamma$ -sekretasaren bidez prozesatuko da, p3 eta APP domeinu intrazelularren (AICD) eraketa aurrera eramanez (Fig. 3). Bide hau, bide ez-amiloidogeniko lez ezagutzen da,  $\alpha$ -sekretasaren aktibitateak A $\beta$ ren eraketa ekiditen duelako; horrela, deposituen eraketa ekidinez [15].

### 3.2.1.2 Bide amiloidogenikoa

Aitzitik, bide amiloidogenikoan APParen zati bat era ezberdin batean prozesatua izaten da.  $\beta$ -sekretasak edo BACE1-k APPa mozten du eta karboxilo terminal puska luzeagoa den APP $\beta$  disolbagarria (sAPP $\beta$ ) eta C99 C-terminal fragmentua eratzen ditu. Azken hau  $\gamma$ -sekretasaren eskutik apurtua izan ostean, AICD eta A $\beta$  peptidoa sortuko dira (Fig. 3). Peptido honek disolbagarritasun mugatua dauka, eta xafla seniletan aurkitzen diren haril disolbagaitzak osatzen dituzten agregatuak eratzen ditu [3].



*Fig. 3. Bide ez-amiloidogenikoa:  $\alpha$ -sekretasak, APPa mozten du; horrela, disolbagarria den  $\alpha$ -APPs fragmentua eremu extrazelularrera askatu eta C83 fragmentua mintzean txertatuta gelditzen da. C83-a  $\gamma$ -sekretasaren bidez prozesatuko da, p3 eta AICD-aren eraketa aurrera eramanez. Bide amiloidogenikoa:  $\beta$ -sekretasak edo BACE1-k APPa mozten du eta karboxilo terminal puska luzeagoa den APP $\beta$  disolbagarria (sAPP $\beta$ ) eta C99 C-terminal fragmentua eratzen ditu. Azken hau  $\gamma$ -sekretasaren eskutik apurtua izan ostean, AICD eta A $\beta$  peptidoa sortuko dira [3].*

$\beta$ -sekretasak eta  $\gamma$ -sekretasak peptido mota ezberdinak sortzen dituzte. Peptido  $A\beta$  kate hauek, luzera ezberdina eduki dezakete sekretasak mozketan zein puntutan egiten duenaren arabera. Orokorrean, gero eta  $A\beta$  luzeagoa izan, orduan eta erraztasun handiagoa edukiko du agregatzeko ( $A\beta$  42a bezalaxe); eta txikiagoa den heinean, agregazioa eragozteko gaitasun handiagoa izango du ( $A\beta$  38) [16].

Erlatiboki disolbagarria den motarik ohikoenak 40 aminoazido ditu ( $A\beta$  40); kopuru txikiagoan agertzen diren beste mota batzuek 42 edo 43 hondarreko luzera duten bitartean ( $A\beta$  42-43). Azken hauek aurrekoak baino askoz disolbagarritasun baxuagoa dute, eta ezaugarri zinetiko askoz azkarragoak dituzten harilak eratzen dituzte [15].

Hori horrela,  $A\beta$ 40 jariatutako forma printzipala bada ere,  $A\beta$ 42a  $AG$ aren patogenesisian espezie patologiko printzipalena dela iradoki da. Hala ere, moztutako beste zenbait  $A\beta$  peptidok amiloidogenesisian eta toxizitatean ere gogorki lagundu lezaketela uste da.

### **3.2.1.3 $A\beta$ mailen handitzea PPIen eraginez**

*The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production* delako artikuluan lansoprazolaren efektuak ikertu ziren, horretarako PS70 hamster txinatarren zelula obarikoak (CHO) erabiliz. PPI honen eragin potentziala  $A\beta$ ren ekoizpenean aztertzearen, farmakoaren kontzentrazio gorakorak erabili ziren 24 orduz.  $A\beta$ 40 eta  $A\beta$ 42 mailak neurtu ziren kultura medio egokituetan ELISA immunoentsegu espezifikoaren bidez. Kultura medioetan  $A\beta$ 42 mailak handitu zirela ikusi zen 10  $\mu$ M-etatik gorako tratamenduetan, eta kontrolarekin konparatuz,  $A\beta$ 40 kopurua bikoiztu zen (Fig. 4) [15].

Gainera,  $A\beta$ 42-ari erreparatuz, dosi-menpeko igoera behatu zen 5  $\mu$ M eta 50  $\mu$ M artean; 25  $\mu$ M-ekin tratatzean  $>200\%$ -ko igoera igarri zen, eta 50  $\mu$ M-ekin tratatzean  $>300\%$ -ekoa (Fig. 4) [15]. Aurreko datua garrantzi handikoa da, izan ere; fenofibratoak,  $A\beta$ 42-ren igoera eta  $A\beta$ 38-ren murriztea eragiten duen konposatuak [17],  $125\%$ eko  $A\beta$ 42-ren emendatzea eragiten du 50  $\mu$ M-eko kontzentrazioan (lansoprazolak baino ehuneko baxuagoan) [15].

Espero bezala, *DAPT*  $\gamma$ -sekretasa inhibitzaile delakoarekin tratatutako zelulek,  $A\beta$  maila txatxarrak aurkeztu zituzten. Eraitza hauek adierazten dutenez, lansoprazol-tratamenduak  $A\beta$  produkzioa handitzen du eskuarki erabiltzen diren kontzentrazioetan [15].

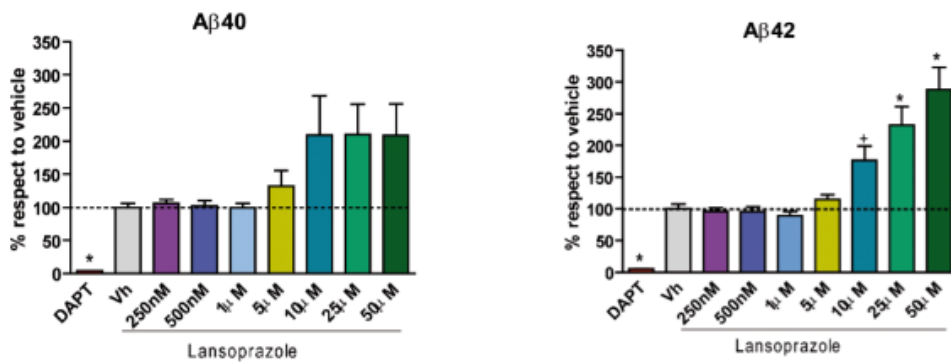


Fig. 4. PS70 hamster txinatarren zelula obarikoien (CHO) tratamenduak lansoprazol kontzentrazio ezberdinetan (250 nM–50 μM) Aβ40 eta Aβ42 mailak handitu zituen (24h-tan neurtua). ELISA immunoentseguen (n = 6 ± SD) p < 0.05 (+), p < 0.01 (\*) bidez neurtua izan zen [15].

Emaitza horiek beste PPI batzuetara ere estrapolatu ote zitezkeen egiaztatzeko, farmako-klase bereko konposatuak Aβ produkzioan zuten efektua aztertu zen.

Dakigunez, omeprazola munduan gehien preskribitzen diren farmakoen artean aurkitzen da, zeina bere bi enantiomeroen nahaste errazemiko gisa administratzen den: S-omeprazola (esomeprazola) eta R-omeprazola [8], 3.1.2 atalean azaldu den bezalaxe. Era berean, pantoprazola ere zabalki erabiltzen da, gainontzeko PPIekin alderatuz, bere aktibitateak duen iraupen luzeagatik, eta gorputz konpartimendu arinki azidoetan aktibatze joera ez edukitzeagatik [15].

Hala ere, aztertu nahi ziren lau PPI-en egitura kimikoak eta itu farmakologikoak oso antzekoak direnez, *Therapeutic Performance Mapping System* (TPMS) konputazio-analisen bidez Aβren metabolismoan ere konposatu hauen eragina aurreikusi zen. Horrela, omeprazol, pantoprazol eta esomeprazol-en eragina aztertu zen 5 μM eta 50 μM tartean, aurreko emaitzetan oinarrituta (Fig. 5).

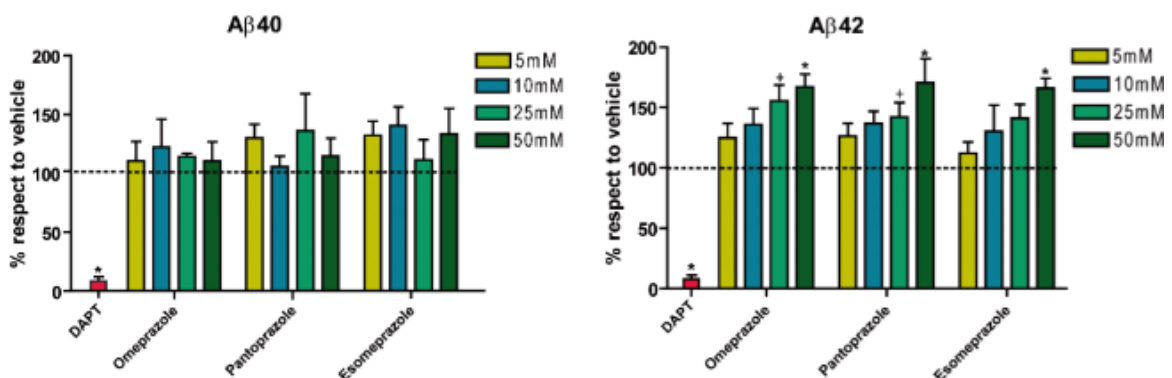


Fig. 5. Antzezo tratamendua omeprazol, pantoprazol eta esomeprazolearekin kontzentrazio ezberdinetan (5 μM–50 μM), Aβ40 eta Aβ42 mailen handitzea agerian. (n = 4 ± SD) p < 0.05 (+), p < 0.01 (\*) [15].

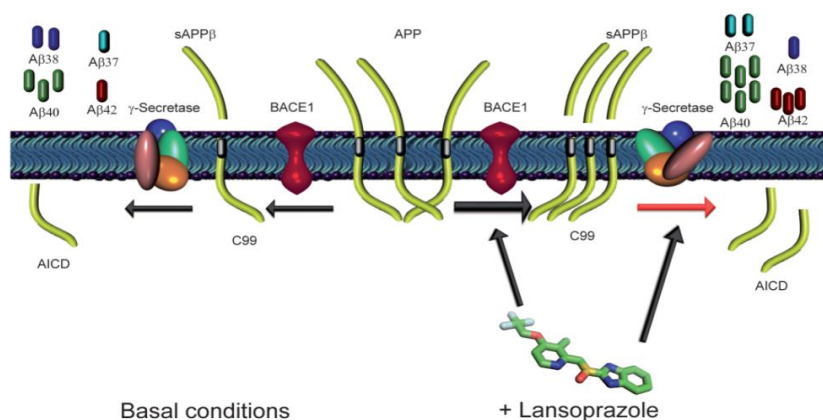
Emaitzak behatu eta, hiru farmakoentzat A $\beta$ 40 igoera homogeneoa izan ez zen arren, A $\beta$ 42 mailaren dosi-menpeko igoera erakutsi zuten, %175eko gehikuntzaraino helduz. Ondorioz, emaitza hauek A $\beta$  produkzioaren modulazioa PPI farmako-klasearen ezaugarri partekatua dela adierazten dute.

Gainera, A $\beta$  peptidoen sorkuntzaren inguruko ikerketa sakonagoa egin zen. 3.2.1 puntuan azaldu den bezala, A $\beta$  espezie ezberdinak sor daitezke  $\gamma$ -sekretasak APP mozketa leku ugari dituelako. Entzima honek gehien bat sintetizatzen dituen espezieak A $\beta$ 40 eta, maila txikiago batean, A $\beta$ 38 eta A $\beta$ 42 dira. Mekanismoa ondo ezagutzen ez bada ere,  $\gamma$ -sekretasa modulatuzaileak (GSM) deritzen farmako molekula txikiek  $\gamma$ -sekretasaren mozketa lekua mugitu edo alda dezakete. A $\beta$ 42 murriztu eta A $\beta$ 38 handitzen dutenean GSM zuzen gisa klasifikatzen dira, eta kontrakoa egitean, alderantzizko  $\gamma$ -sekretasa modulatuzaile (iGSM) gisa [15].

*The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production* artikuluan islatutako emaitzek -zelulek 50  $\mu$ M-ko lansoprazol tratamendua jaso ondoren- PPlak iGSM gisa jardun zuela ondorioztatu zuten, A $\beta$ 42 mailak handituta eta A $\beta$ 38 mailak murriztuta ikusi baitziren. Espero ez zen bezala, A $\beta$ 37 mailak handituta ikusi ziren ere; beraz, lansoprazolak BACE1-aren aktibitatea igotzearekin zerikusirik eduki zezakeen ere behatu zen [15].

Horretarako, sAPP $\beta$  sintesia neurtu zen, BACE1-ren mozketa produktua. Bitxiki, lansoprazolak sAPP $\beta$ -aren sintesia bultzatu zuela ikusi zen, BACE1-aren aktibitatearen handitzea iradokitzen duena. Aldiz, sAPP $\alpha$  mailetan ez zen ezberdintasunik igarri [15].

Orokorrean, aurkikuntza hauek erakusten digutena zera da: lansoprazolak ez duela soilik  $\gamma$ -sekretasa modulatu, baizik eta BACE1 aktibitatea handi dezakeela ere A $\beta$  espezieen sintesia bultzatuz, A $\beta$ 40 eta A $\beta$ 37 mailen gorakadetan islatuta agertuko litzatekeena.



*Fig. 6. Egoera basalean (irudiaren ezker aldean), A $\beta$ ren zenbait espezie sortzen dira. Aldiz, zelulak lansoprazolekin tratatzen direnean (eskuinaldean) BACE1 aktibitatea handitu litekeela uste da, sAPP $\beta$  eta C99 fragmentu gehiago sortuz, horrela, A $\beta$  kopuru orokorra handituz [15].*

Laburbilduz, lansoprazolak  $\gamma$  sekretasaren modulatzailerik (GSM) inbertso bezala joka lezake,  $\gamma$  sekretasaren eszisioa desplazatuz; eta A $\beta$ 42 handituz eta A $\beta$ 38 murriztuz. Era honetan lansoprazolak A $\beta$ 37, A $\beta$ 40 eta A $\beta$ 42 espezieiek handitu litzake, eta A $\beta$ 38 txikitu [15].

#### 3.2.1.4 A $\beta$ metaketaren ondorioak

A $\beta$ , eta ez  $\beta$  peptidoaren forma monomerikoa edo disolbagarria, neuronentzat toxikoa da, eta aldi berean, zelula glialen gain efektu trofikoak eragiten ditu. Hainbat ebidentziek A $\beta$  metaketek erantzun inflamatorioa eragitearen arduradunak direla iradokitzen dute; izan ere, erantzun honen hasierako etapan zitokinen askapena gauzatzeak, A $\beta$ ren metaketa handiago batera zuzenduko luke [11].

*Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*-ek argitaratutako ikerketa batean islatzen diren *in situ* eta *in vitro* egindako zenbait behaketetan, AGdun pazienteen garunetan A $\beta$ k erreakzio inflamatorioa pizten duela frogatu da, honako hauek barne hartzen dituztelarik [11]:

- A $\beta$ ren elkarketa espezifikoa fase akutuko proteinetara.
- A $\beta$ ren gaitasuna konplementuaren ur-jauzia pizteko.
- Zelula glialen erantzunaren indukzioa galtze neuronalaren ausentzian.
- Zenbait faktore eta zitokinen jariatzea eta erregulazioa, A $\beta$ k kitzikatutako zelula erreaktiboengatik.
- A $\beta$ ren garuneko metaketari aurre egiteko sortzen diren antigorputz zirkulatuzaileen detekzioa.

Gainera, neurotransmisio sistemetan asaldurak aurkitu dira erabilitako saguen hipotalamoan eta aurreko talamoan A $\beta$  proteina ziztatu ondoren. Esanguratsuena, kolina azetil-transferasaren (ChAT) aurreko immunoerreaktibitatearen murrizketa da, garun kortexean eta hipokanpoan; eta neurrizko galtze neuronalaren garun basaleko egituretan [11].

#### 3.2.3 Hipotesi kolinergikoa

Sistema kolinergikoaren eta AGaren arteko erlazioa aztertzen ari da 80ko hamarkadatik. Dakigun bezala, agerpen maltzurra eta progresiboa duen gaixotasun neurodegeneratiboa da. Lehen mailako aldaketa neurokimikoak ikusi dira sistema kolinergikoan AG duten pazienteen garunetan, eta horrek disfuntzio kolinergikoa iradokitzen du paziente horien memoriaren, ikaskuntzaren, arretaren eta beste prozesu kognitibo komun batzuen asalduretan inplikatu dagoena [18]. Disfuntzio honek lotura bat du narriadura kognitiboaren eta zuntz kolinergikoen

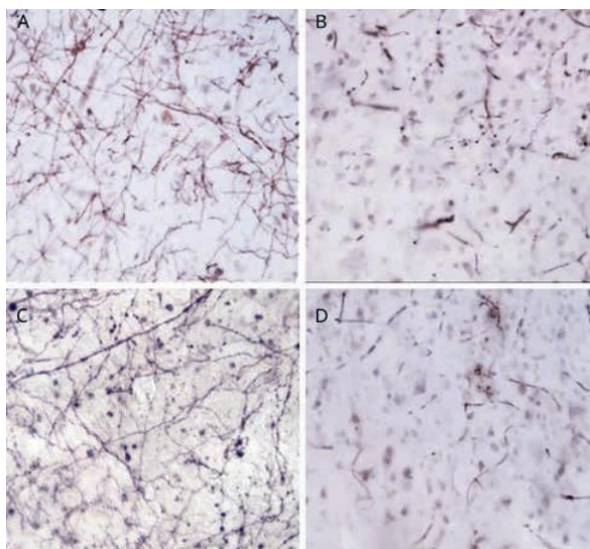
kalte progresiboaren artean, eta horrek hipotesi kolinergikoaren postulatura eramaten gaitu [19].

Gaixotasun neurodegeneratibo askoren (nahasmendu kognitiboen eta mugimenduaren agerpena eragin ohi dutenak) espektro baten ezaugarri eztabaida ezina eta funtsezkoa sare neuronal kolinergikoen endekapena da. Adibidez, AGaren funtsezko ezaugarrietako bat, Lewy (DCL) gorputzen demenziarekin, Parkinson (PDD) gaixotasunaren demenziarekin eta Down (DS) sindromearekin partekatzen duena, garun osoko proiektzio kolinergiko zentral horien endekapen goiztiar eta larria da [20].

Hobeto ulertu edo ikusteko, hurrengo irudiei erreparatuko diegu. Afasia progresibo primarioa demenzia frontotemporal mota bat da, garunaren lobulu frontal edo tenporalen endekapenetik sortzen den erlazonaturiko nahasteen multzoa. Lobulu hauek mintzamen eta hizkuntzarekin erlazonatutako garun-ehuna barne hartzen dute [21].

Afasia progresibo primarioa AGaren patologiarekin (APP-AG) diagnostikatuta zuten partaide batzuekin egindako ikerketa batean, aurreko burmuin basalaren sistema kolinergikoaren egoera ikertu nahi zen. Horretarako, beheko lobulu parietala eta goi-giro tenporala behatu ziren, besteak beste (Fig. 7) [22].

*Denerbazio kolinergiko kortikala lehen mailako afasia progresiboan, Alzheimer motako patologiarekin* deituriko artikulu honetan bildutako azterketa xeheak agerian utzi zuen partaide hauen haril neurofibrilarren eraketa substantziala, aurreko garun basalaren neurona kolinergikoen (NCCAB) galera eta axoi kolinergiko kortikalen endekapena [22]. Hau da, AGan sistema kolinergikoak paper garrantzitsua jokatzen duela ziurta dezakegu.



*Fig. 7. (A) Partaide-kontrol baten axoi kolinergiko kortikalak hizkuntzarekin erlazonatutako beheko lobulu parietalean (LPI). (B) APP-EA duen partaide baten LPIko axoi kolinergiko kortikalak. Axoi kolinergikoen galera ia osoa igartzen da. LPIren antzera, hizkuntzari lotutako goi-giro tenporalak axoi kolinergikoen sare dentsoa du (C), AAP-AGan ia erabat desagertu direnak (D) [22].*

Dementia-intzidentziaren eta orain arte karga antikolinergiko ezagunak ez duten beste medikamentu batzuen erabileraren arteko antzeko lotura farmako-epidemiologikoa dagoela jakinarazi da. Adibide nabarmen bat PPIak dira; izan ere, hainbat azterketa farmako-epidemiologikok adierazten dute PPIek nabarmen handitzen dutela demenzia-arriskua [20].

### **3.3 PPI-EK SISTEMA KOLINERGIKOAN DUTEN ERAGINA**

Teorikoki, PPIren dosifikazio-erregimenik arruntentz jarraituz (hau da, egunean behin), farmakoaren plasma kontzentrazioa, hasierako kontzentrazioaren % 3ra jaitsiko litzateke 5 orduetan (farmakoaren  $5 t_{1/2}$ ). Hori horrela, farmakoaren jardura antikolinergikoaren iraupena laburregia izan daiteke berehalako agerpen klinikoak gauzatzeko, sistema kolinergikoa oso moldagarria eta erresistentea baita epe laburreko erasoekiko [20].

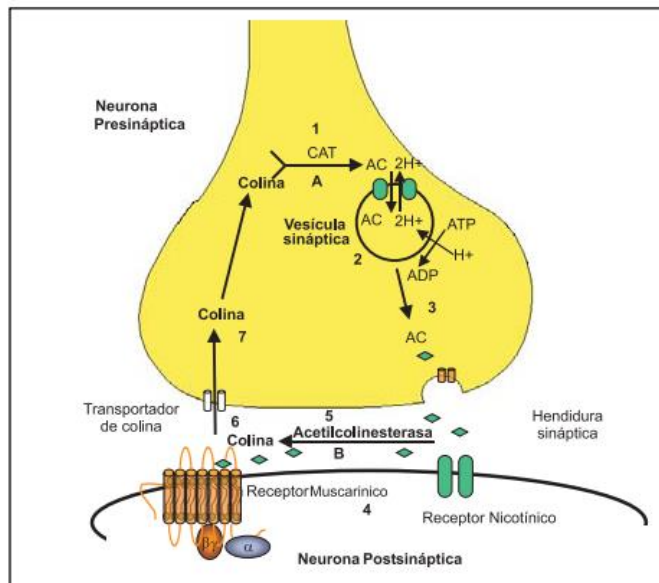
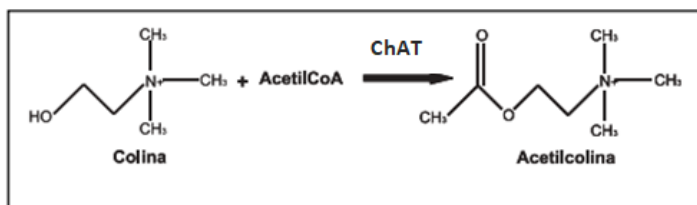
Gainera, frogak adierazten dute neurona kolinergikoek azetilkolina (ACh) gordetegi intrazelular bat dutela; era honetan, neuronek ACh aska dezakete kolina azetil-transferasaren (ChAT) aktibitatearen gaineko epe laburreko erasoak jasan ondoren. Hala ere, zenbait baldintzatan sistema kolinergikoa oso ahula izan daiteke horrelako irain labur baten aurrean ere. Adibidez, badakigu estres estimuluek zirkuitu kolinergikoen hiperestimulazio luzeko egoera eragiten dutela, eta horrek ACh gordetegia hein handian agortu lezakeela; horrela, ChAT-ren bidezko berehalako ACh biosintesiaren eskakizuna areagotuz. Gauza bera gerta daiteke epe luzeko erabileraren, egunean behar baino PPIen kopuru handiagoa hartzearen, edota dosi-erregimen altuagoen ondoren, baita aktibitate neuronal kolinergikoari lan-karga astuna eragiten dioten beste baldintza batzuen ondoren ere [20].

Baldintza hauetan, entzima honen aurkako eraso motzak ere albo-efektu arrarotzat edo PPIen gaindosien eragintzat hartzen diren sintoma gisa ager daitezke. Sintoma hauek nahasmendua, asaldura, haluzinazioak, depresioa zorabioa, ikusmen lausoa eta abar dira, eta guztiak jardura anti-kolinergikoarekin zerikusia dute [20].

#### **3.3.1 Kolina azetil-transferasa eta PPIak**

ChAT entzimak bi substratu erabiltzen ditu aldi berean: kolina eta azetil-CoA [23], Fig. 8-9etan ikus dezakegun bezalaxe:

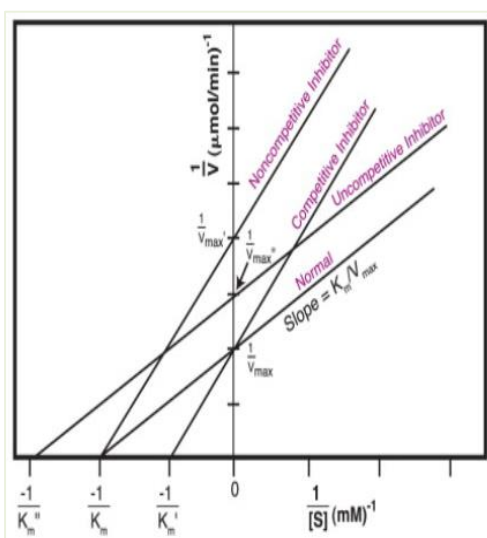




Figs. 8-9. Azetilkolinarene sintesia eta sinapsi kolinergikoa eskematikoki adierazita. CAT: kolina azetil-transferasa [23].

ACh sinapsien bitartekari kimiko bat da nerbio-sistema zentrolean, nerbio-sistema periferikoan, baita lotura neuromuskularrean ere. AChak, bere hartzaileek eta sintesi eta degradazioaz arduratzen den aparatu entzimatiakoak neurotransmisio kolinergikoaren sistema osatzen dute [18].

Hori horrela, Suediako Karolinska Institutuan, Kumar eta kideek bi entsegu ezberdin egin zituzten ChAT aktibitatea (inhibizioa kasu honetan) ikusteko PPIen aurrean. Lehenengo kasuan, kolina hartu zen sustratu bezala, eta Lineweaver-Burk diagrama bidez azaltzen dira emaitzak.



Lineweaver-Burk diagrama (Fig. 10), zinetika entzimatiakoaren Lineweaver-Burk ekuazioaren aurkezpen grafikoa da [24]. Grafiko honetan inhibitzaileak entzimarekin nola lehiatzen duen aztertzen da inhibitzailearen presentzian, eta inhibitzailearen ausentzian [25]. Era honetan, zer inhibizio mota ematen den jakingo dugu, beheko grafikoetan (Fig. 11) adierazten diren adibideak bezalaxe:

Fig. 10. Lineweaver-Burk diagrama [24].

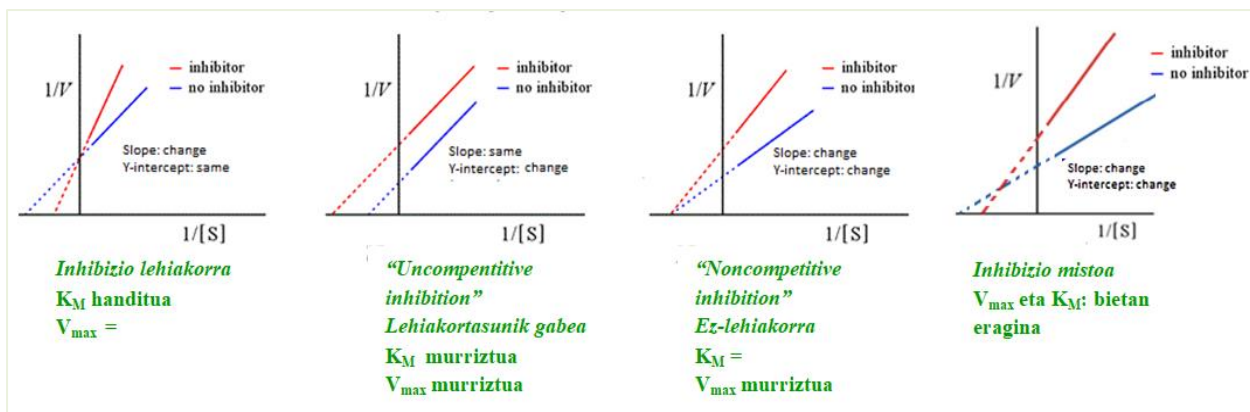


Fig. 11. Lineweaver-Burk diagrametan islatutako inhibizio motak.

Ondoren aztertutako PPIekin egindako ikerketek erakutsiko digutena ulertzeko, Lineweaver-Burk diagramak azalduko diguna zera izango da: alde batetik, inhibizio lehiakorrak  $K_m$  handitua aurkeztu ohi duela, substratuarekiko afinitatea jaitsiz.

Inhibizio ez-lehiakorrari dagokionez, ez dio eragiten substratuarekiko afinitateari, horregatik  $K_m$  ez da aldatzen. Hori dela eta, X ardatzean gurutzatzen dira inhibitzaileak eta inhibitzailerik gabeko zuzenak.

Bestalde, inhibizio mistoan, bai  $V_{max}$  eta bai  $K_m$ -ren aldaketak daude; gehienetan  $V_{max}$  murriztua agertzen da eta  $K_m$  handitua, afinitatearen murrizpena gailenduz inhibizio mota honetan. Hori dela eta, zuzenen gurutzatzea X eta Y ardatzen arteko espazioan emango da [26].

Egindako ikerketan honakoa lortu zen:

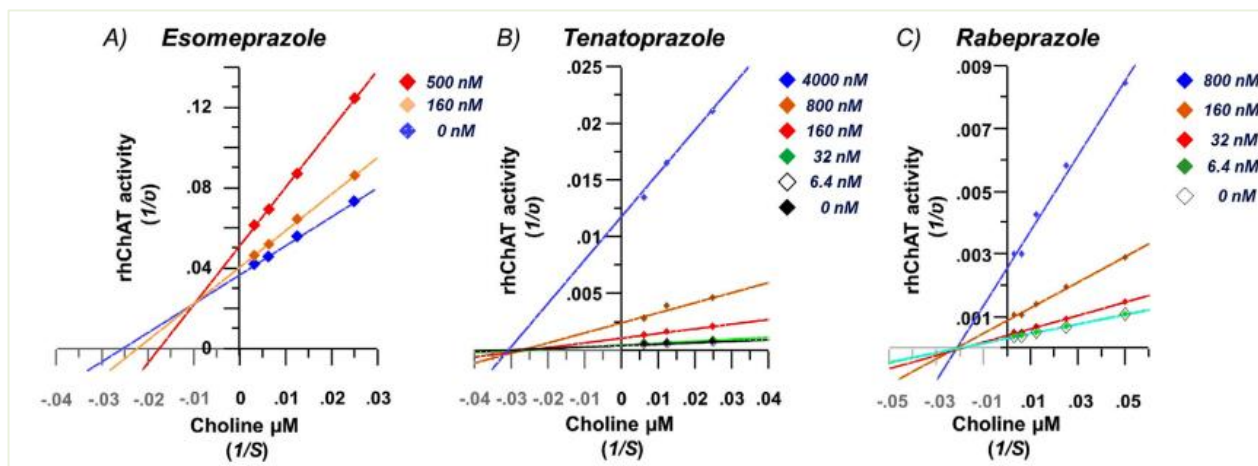


Fig. 12. Lineweaver-Burk-en grafikoak, protoi-ponparen inhibitzaileek kolina-azetiltransferasaren (ChAT) inhibitzaile gisa duten ekintza-modua adierazten duena. A, esomeprazolak ligando itzulgarri misto-lehiakor gisa jokatzeko duen gaitasuna erakusten du, lerroak x ardatzen gainean gurutzatzen direlako. B eta C, tenatoprazola eta rabeprazola, hurrenez hurren, ChATko ligando itzulgarri ez-lehiakor gisa jokatzeko duen gaitasuna erakusten du, lerroak x ardatzetan gurutzatzen baitira [20].

Beraz, azterketa honekin hurrengo ondoriozta daiteke:

Tenatoprazolak eta rabeprazolak, esomeprazolak baino potentzia handiagoa erakutsi zuten ChATaren inhibitzaile gisa, eta ChATaren inhibitzaile itzulgarri ez-lehiakor modura jokatu zuten. Aurretik azaldu den bezala, portaera honek dakarrena zera da; bai tenatoprazolak eta bai rabeprazolak afinitate bera dutela entzima aske dagoenean eta entzima kolinar lotuta dagoenean, baita ChATa inhibitu dezakete sustratoaren (kolinarren) *in vivo* kontzentrazioa edozein izanda ere.

Esomeprazolaren kasuan, inhibitzaile itzulgarri misto-lehiakorra da kolinari dagokionez. Honekin ondoriozta dezakegu kolinarren *in vivo* kontzentrazio endogenoak ChATaren inhibizioa minimoki eragotzi dezakeela, konposatu batek inhibitzaile erabat lehiakor gisa jokatzen duenean espero den bezala [20].

Baina esan bezala, azetil-transferasak badauka beste sustrato bat: azetil-Coa. Beraz, PPIek azetil-CoAren duten konstante inhibitorioaren ( $K_i$ ) balioa eta ekintza modua aztertu ziren. Omeprazolera eta esomeprazolera, entzimaren analisi zinetikoak azetil-CoAren Otik 100era bitarteko molaritate tarte batean egin ziren.

Analisi horiek, % 99ko probabilitatearekin erakutsi zuten omeprazola inhibitzaile erabat lehiakorra zela, eta esomeprazola, berriz, inhibitzaile misto-lehiakorra, azetil-CoA-ri dagokionez. Honekin ondoriozta dezakegu omeprazolak azetil-CoAren afinitatea murriztu dezakeela ChATarekiko, eta esomeprazolari buruz, kolinarekin ematen den kasu berdinarekin aurkitzen gara [20].

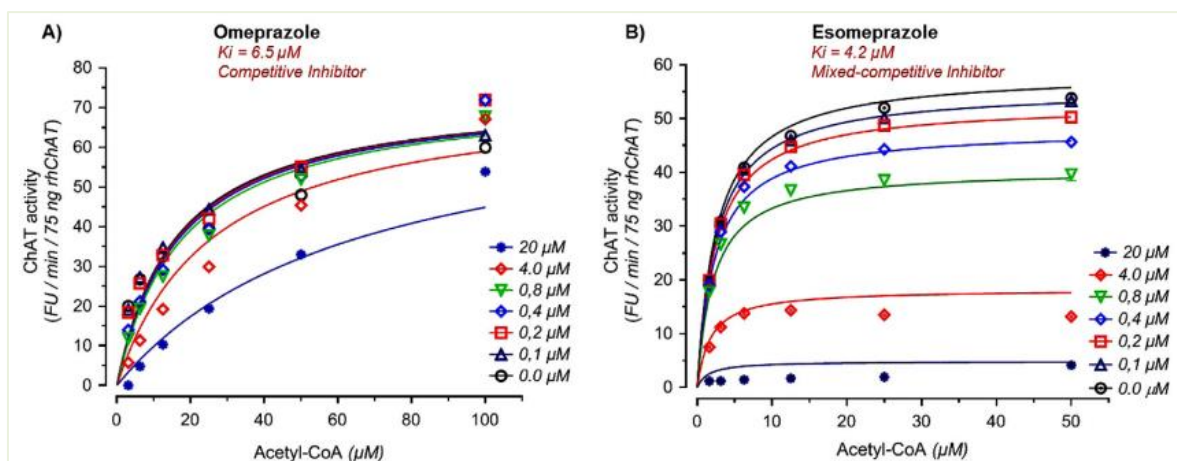


Fig. 13. Inhibizio entzimatiokoaren analisi zinetikoak protoi-ponparen inhibitzaile potenteentzat (PPI) azetil-CoA substratu gisa erabilia. A eta B: kolina-azetiltransferasa (ChAT) entzima jardueraren substratuaren abiadura-kurbak; azetil-CoAren hainbat kontzentrazioetan, omeprazol eta esomeprazol kontzentrazioren ezberdinen aurrean, hurrenez hurren [20].

Zenbait aziltransferasek, ChATren antzekoak, azetil-CoA ere erabiltzen dute beren substratu gisa, eta horrek ea PPIek entzima horiek inhibitu ditzaketen planteatzen du. Fig. 13-an ikus daitekeen bezala, omeprazolera eta esomeprazolera kalkulaturako  $K_i$  balioak  $6,5 \mu\text{M}$  eta  $4,2 \mu\text{M}$  izan ziren, hurrenez hurren (azetil-CoA substratua izanda).

Substratua kolina izanda omeprazolaren  $K_i$  balioa ChAT-rentzat aztertu zenean  $\sim 0,1 \mu\text{M}$ koa izan zen. Beraz, emaitzak adierazten du omeprazolak gutxienez 65 aldiz ( $6,5/0,1 = 65$ ) afinitate/selektibitate gutxiago duela azetil-CoA-k ChAT-an elkartzeko dituen guneekiko baino [20].

Esomeprazolaren  $K_i$  balioak azetil-CoA-rekiko ( $4,2 \mu\text{M}$ ) eta kolinarekiko ( $0,05-0,07 \mu\text{M}$ ) alderatuz gero, azetil-CoA gunerako esomeprazolaren selektibitatea 60-84 aldiz ( $4,2/0,07 = 60$  edo  $4,2/0,05 = 84$ ) txikiagoa izatea iradokitzen da. Azterketa horiek argi eta garbi adierazten dute PPIek ziurrenik 60-80 aldiz jarduera txikiagoa dutela azetil-CoA substratu gisa (baina ez kolina) erabiltzen duten beste aziltransferasa batzuekiko [20].

### 3.3.2 PPI-en selektibitatea ChAT-rekiko

Aipaturakoa gutxi balitz, konposatu horien potentzia guttiz balioztatzeko, ChATaren inhibitzaile potenteeentarike batekin konparaketa egitea frogatu zen. Honako hau, komertzialki eskuragarri dagoen " $\alpha$ -NETA" konposatua da, eta  $88 \text{nM}$ ko potentzia ( $IC_{50}$ ) aurkezten du [27]. Datu interesgarriak lortu ziren; izan ere, omeprazol nahasketa errazemikoak  $\alpha$ -NETAren antzeko potentzia du; esomeprazola, berriz, bi aldiz indartsuagoa da gutxi gorabehera, eta tenatoprazola edo rabeprazola  $\alpha$ -NETA baino bost aldiz indartsuagoak dira gutxi gorabehera, ChATen inhibitzaile gisa [20].

Hori horrela, pentsa daiteke ChATaren poltsiko entzimakoak antzekotasunak partekatuko lituzkeela azetilkolina edo kolina substratu bezala erabiltzen duten beste zenbait entzimekin. Entzima hauen artean, azetilkolinesterasa (AChE) eta butirilkolinesterasa (BuChE) daude, azetilkolinaren degradazioa burutzen duten entzimak.

Hortaz, PPIek ChATaren, nahiz AChE eta BuChEren aktibitatea inhibituko balute, haien aktibitate antikolinergikoa (ACh sintesi murrizketa) ezeztatua geldituko litzateke potentziaturako aktibitate kolinergikoagatik (ACh degradazioaren inhibizioa) [20]. Honekin, beraz, espero litekeen inplikazio biologiko netoa baxua izango litzateke.

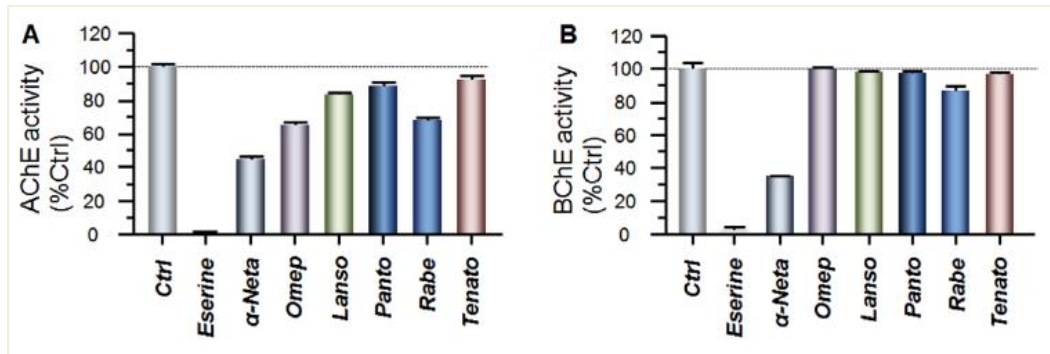


Fig. 14 PPI-en efektu inhibitzaileak ChATr-rekin erlazioa duten entzima kolinergikoen gain. A, PPI-en aktibitatearen eragina azetilkolina degradatzen duen entzimaren gain, azetilkolinesterasa (AChE), PPI bakoitzaren 100  $\mu\text{M}$ -ko kontzentrazio bakar batekin. B, butirilkolinesterasari (BuChE) dagozkion emaitzak. Eserina, AChE eta BuChE inhibitzaile ezaguna, kontrol positibo bezala erabili zen.  $\alpha$ -NETA, ChAT inhibitzaile ezaguna, PPI-ekin alderatzeko erabili zen. Entzimen aktibitatea farmakoek absentzian kontrol gisa erabili zen [20].

Aitzitik, Fig. 14-an ikusten den bezala, ez zen horrela izan. Bost PPIetatik lauk, giza AChEren %30etik beherako inhibizioa erakutsi zuten. PPI horiek BuChEren jardueraren %10 baino gutxiago inhibititu zuten giza plasman. Kontuan hartuz ChAT-ari erreparatzean PPIen  $\text{IC}_{50}$ a, edo  $\text{K}_i$ -a 0,017 eta 5,3  $\mu\text{M}$  artean dagoela, PPI horiek gutxienez 20 (100  $\mu\text{M}$ /5,3  $\mu\text{M}$ ) eta 5800 aldiz (100  $\mu\text{M}$ /0,017  $\mu\text{M}$ ) afinitate handiagoa erakutsi zuten ChAT-rekiko, AChE-rekiko edo BuChE-rekiko baino [20].

$\alpha$ -NETA-rekin konparaketa egitean, honek ChAT-ri dagokionez lehen aipatutako 88nM-eko  $\text{IC}_{50}$ a aurkeztu zuela ikusi zen, AChE eta BuChE-ri zegokien 34  $\mu\text{M}$ -en aurrean. Horrek adierazten du 386 aldiz handiagoa den selektibitatea duela ChAT-rekiko. Hortaz, ondoriozta dezakegu PPIek aurrekaririk gabeko selektibitate eta potentzia handiarekin jarduten dutela ChAT-ren inhibitzaile gisa; entzima kolinergiko hauekin eta ezagutzen den ChAT inhibitzaile indartsuenetariko batekin alderatuta.

Laburbilduz, Suediako Karolinska Institutuan bildutako informazio laudagarri honekin, PPIak seinale kolinergikoen substantziaren (ACh) biosintesiaren arduratzen den entzima kolinergikoa (ChAT) inhibitzeko gai direla frogatu da. Era berean, PPIak ChAT-ren inhibitzaile indartsuenetako bat ( $\alpha$ -NETA) baino inhibitzaile indartsuagoak eta selektiboagoak direla ere ikusi da [20].

### **3.4 PPI-AK ETA B12 BITAMINA URRITASUNA**

#### **3.4.1 B12 bitaminaren garrantzia**

B12 bitamina edo kobalamina, B konplexuko beste bitamina guztiak bezala, garrantzitsua da proteinen metabolismorako. Odolean globulu gorrien sorreran eta nerbio-sistema zentralaren mantentzean laguntzen du [28]. Bitamina honen urritasuna narriadura kognitiboarekin lotuta dagoela frogatu da, horregatik PPIek honen xurgapenean zerikusirik eduki dezaketen ikusiko dugu ondoren [29].

Elikadura-iturriei begira, B12 bitamina animalia-jatorriko elikagaietan dago, hala nola arraina, haragia, hegaztiak, arrautzak, esnea eta esnekiak. B12 bitamina, oro har, ez dago elikagai begetaletan. Gosaritarako gotortutako zerealak B12 bitaminaren iturri erabilgarriak dira; eta barazkijaleentzat, bitamina horren erabilgarritasun handiagoa dago zereal hauetan. Legamiaren nutrizio-produktu batzuek B12 bitamina ere badute. Hala ere, gorputzak askoz hobeto xurgatzen du B12 bitamina animalia-iturrietatik landare-iturrietatik baino; eta gibelean B12 bitamina urteetan zehar metatzeko ahalmena dauka [28].

Bitamina honen defizitak duen kalte neurologikoa azido metilmalonikoaren (MMA) handitzearekin lotzen da (gantz-azidoen sintesi anormala), baita hiperhomozisteinemiarekin ere. Azken honen eragina NMDAren hartzaileak gehiegi estimulatzean gauzatzen den neurotoxikotasuna da, hipokanpoaren neurogenesia inhibitu eta GABAren inhibizioa murriztea eragiten duena. Azterlan batzuek MMA maila altuak domeinu kognitiboen errendimendu baxuagoarekin erlazionatu dituzte, hala nola trebetasun espazialak, informazioa prozesatzeko abiadura, memoria eta hitz-jario ezegokia; eta hiperhomozisteinemiari dagokionez, memoria episodikoaren errendimendu baxuarekin erlazionatu zen [30].

#### **3.4.2 PPI-ek B12an duten eragina**

B12ko gabeziaren arriskua, adinarekin berez handitzen da. Digestioan, B12 bitaminak listuko R proteina eta faktore intrintsekoa lotzen ditu, heste eta ileo terminal osora iritsiz, non B12 xurgapena gertatzen den. Aitzitik, B12a proteinei lotuta dagoenez, digestio proteolitiko azidoa behar du. PPIren erabilerak, ordea, hipoklorhidria eragiten du, B12-ren malabsortzioa eragiten duena. Era honetan, bitamina urdaileko proteinei estu-estu lotuta geratzen da [4].

PPIk eragindako B12 gabezia dementzia eta immunitate kognitiboarekin lotuta dago. Izan ere, B12a metilazioa bezalako karbono-bateko transferentzia erreakzioetarako beharrezkoa da; nukleotido, fosfolipido eta monoaminen neurotransmisoreak prozesatzeko eta ekoizteko beharrezkoak direnak [4].

### 3.4.3 B12 bitaminaren bioeraldaketa

Normalean, B12 bitaminak metil talde bat askatzen du tetrahidrofolatotik, eta metilkobalamina bihurtzen du. Metilkobalaminak, orduan, bere metil taldea homozisteinari aurkeztzen dio, azkenean metionina bihurtzen dena metionina sintasaren bitartez. Beraz, bitamina B12 gabezia da hiperhomozisteinemia kausa nagusietako bat. Bai hiperhomozisteinemia, bai B12 gabezia, garuneko atrofiaren, immunitate kognitiboaren eta demenziaren arrisku-faktoretzat hartzen dira [31].

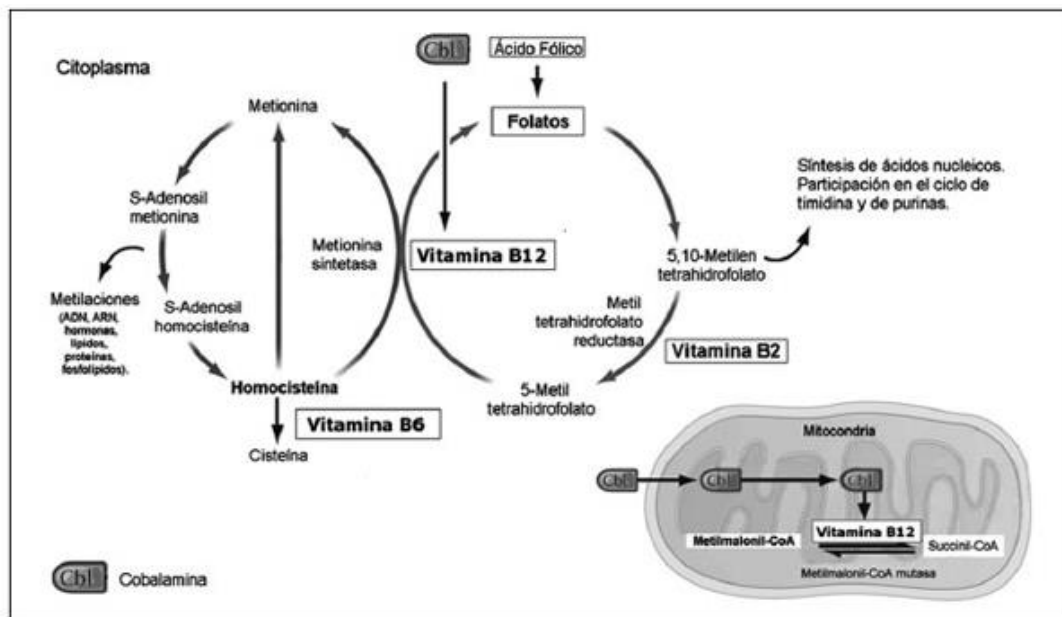


Fig. 15. Folatoen, azido folikoaren, eta B12 bitaminaren metabolismoa [31].

#### 3.4.3.1 Hiperhomozisteinemia

Ikerketek frogatu dute hiperhomozisteinemiak hainbat protein kinasa aktiba ditzakeela, hala nola: glukogeno sintasa kinasa 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), ziklina-menpeko kinasa 5 (Cdk-5), c-Jun N-terminal kinasa (JNK), kinasa seinale estrazelular-erregulatuzailea (ERK), eta p38 mitogeno-aktibatu protein kinasa (MAPK). Bestalde, protein fosfatasa 2a (PP2A) inhibitzen du [32].

Aipatutako guztiak tau proteinaren fosforilazio egoera erregulatu dute funtsezko entzimak dira. Entzima hauen artean, PP2Ak funtsezko papera jokatzen du garuneko serina/treonina fosfatasa nagusia delako, eta tau hiperfosforilazioa eragozten du. Murriztutako metilazioak (B12 urritasuna dela eta) PP2A funtzioari erasan diezaiokete, tau proteinaren hiperfosforilazioa eta agregazioa eraginez [32].

Animalia-ereduetan, tau proteina hiperfosforilatzeaz gain, hiperhomozisteinemiak A $\beta$  handitu dezakeela ikusi da; folato/bitamina B12 osagarriek efektu hauek leun ditzaketen bitartean. Aurkikuntza horietan oinarrituta, homozisteina maila altuak arrisku faktore indartsu eta independenteak dira AG garatzeko.

Gainera, AGa bitamina B12 gabeziarekin lotzeko mekanismo alternatiboak ere deskribatu dira, PP2A inaktibaziotik eta tau hiperfosforilaziotik ezberdinak direnak. B12 bitaminaren egitura eta funtzioa zelulen barnean erabiliz, Rafiee eta kideek B12 eta tau proteinen arteko lotura zuzena *in vitro* aztertu zuten fluorometriaren eta dikroismo zirkularraren bidez. B12 bitaminak tiol taldeekin elkarreragin dezakeenez, kobalamina tau proteinara zuzenean lotu zitekeela zehaztu zuten, tau proteinaren zisteina hondarren bidez [4][32].

Ondorioz, lortutako B12-tau proteina konplexuak tau proteinaren fibrilazioa eragozten du, irudian ikus daitekeen bezalaxe, tau agregazioa inhibituz [32].

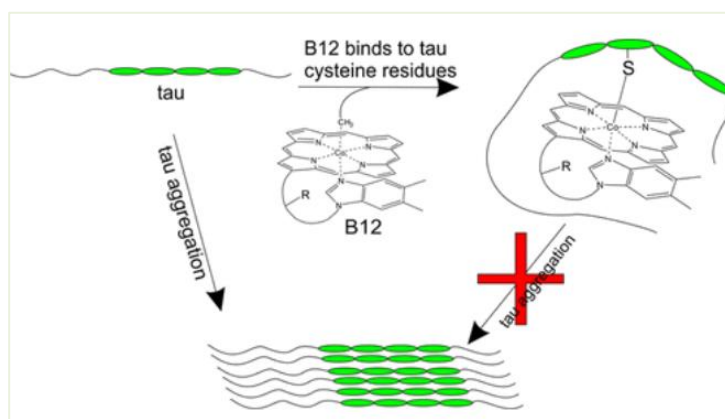


Fig. 16. B12 bitamina tau proteinara lotzen da B12/tau konplexua osatuz: tauren agregazioa inhibitzen du [32].

Laburbilduz, PPIek gauza dezaketen B12 bitamina urritasunak eta hiperhomozisteinemiak neuroendekapenean sortzen duten eragina ez da soilik PP2A inaktibazioagatik eta tau hiperfosforilazioagatik; baizik eta B12 eta tau proteinen zuzeneko loturaren ondorio ere bada, bere fibrilazioa eta agregazioa inhibitzearen bitartez.

#### 3.4.4 B12 maila serikoei buruzko ikerketa

“Revista Colombiana de Gastroenterologia”-n argitaratutako artikulu batean, B12 bitaminaren maila serikoak zehaztu zituzten PPIren batekin tratamenduan zeuden zenbait pazienteetan egindako ikerketa gauzatu ondoren. Gainera, B12 mailak deskribatu ziren PPI motaren, erabilitako denboraren, dosiaren, adinaren, eta sexuaren arabera ere [33]. Honako informazioa bildu zen bertan:



109 pazientek hartu zuten parte, %78,9a emakumeak ziren, eta adinaren batz bestekoa 58,9 urtekoa zen. 3 urte baino gehiagoko tratamendua jarraitu zuten pazienteek B12 bitaminaren maila serikoa nabarmenki baxuagoa izan zuten 3 urte edo 3 urte baino gutxiagoko tratamendua jarraitu zutenekin alderatuta ( $p=0,022$ ). Ez zen ezberdintasun estatistikoki esanguratsurik aurkitu PPI moten (esomeprazol:  $p=0,881$ , omeprazol:  $p=0,098$  eta lansoprazol:  $p=0,131$ ); adinaren ( $p = 0,937$ ) eta sexuaren ( $p = 0,519$ ) arabera.

Beraz, honakoa ondorioztatu zen: PPIen kontsumoa 3 urte baino gehiagoan zehar, B12 bitaminaren maila serikoaren murrizketarekin erlazionatzen da. Adina, sexua, PPI mota eta erabilitako dosia ez dira murrizketa honekin erlazionatutako faktore independenteak [33].

Hala ere, nahiz eta mekanismo ezberdinak deskribatuak izan diren B12 bitamina urritasunaren efektuak dementzian azaltzeko, entsegu kliniko gehiago behar dira haien arteko erlazioa ulertzeko. Gainera, ikerketa gehiago behar dira B12 urritasuna dementziari erreparatuz egoera kausal bat den edo faktore elkartua den ziurtatzeko, zenbait ikerketetan azaldu den bezala.

#### 4. ONDORIOAK

AGaren aurkako estrategiarik onena detekzio goiztiarra denez eta, ahal den heinean, arrisku-faktoreak ezabatzea (gaixotasuna prebenitzeko), ezinbestekoa da gaur egungo aurkikuntzei merezi duten garrantzia ematea, hainbesteko ezjakintasuna aurkezten duen arlo honetan. Aurkikuntza hauek PPIen erabilera zilegi den arrisku-faktoretzat hartu beharko litzatekeela iradokitzen dute, bai dementziaren intzidentziarako, bai gaixotasunaren aurrera egiteko modurako; bereziki adinekoengan eta dagoeneko dementzia duten pazienteengan.

Hasteko, badakigu garuneko peptido  $A\beta$  metaketa extrazelularrak kalte oxidatibo zein inflamatorioa gauzatzen duela, aldi berean galera energetiko eta disfunzio sinaptiko batera eramanez. Hori horrela, PPIek  $A\beta$  metaketan eragina dutela ondorioztatu da, alde batetik, emaitzek iGMS gisa jardun dezaketela adierazten dutelako,  $A\beta$  metaketa faboratzen duena (besteak beste  $A\beta_{42}$  mailen igoeragatik); eta bestetik, BACE1 aktibitatea handitu dezaketelako, berriro ere,  $A\beta$  sintesia bultzatuz.

Gainera, PPIek sistema kolinergikoan duten eraginari erreparatuz, ChAT-ren inhibitzaile indartsuenetako bat ( $\alpha$ -NETA) baino inhibitzaile indartsuagoak eta selektiboagoak direla ikusi da. Honako hau ez da soilik AGa hurbiletik ukitzen duen arazoa, baizik eta dementzia mota ezberdinei erasotzen dien arazoa ere,  $A\beta$ rik ez duten dementziak baitaude, non sistema honek

paper garrantzitsua jokatzen duen. Karolinska Unibertsitateko taldeak lortu dituen azken aurkikuntzak pausu garrantzitsuak dira behar baino gehiagotan erabiltzen diren farmako hauen erabilpenari muga jartzeak duen inportantzia azpimarratzeko.

Azkenik, B12 bitaminaren xurgapen gutxituarekin erlazionatutako gaitza daukagu. Bai hiperhomozisteinemia, bai B12 gabezia, garuneko atrofiaren, immunitate kognitiboaren eta demenziaren arrisku-faktoreak dira; eta honen xurgapen murriztuaren erantzule den PPIen hipoklorhidria eragiteko ahalmenari buruzko azterketek horixe ziurtatzen dutela dirudi.

Oro har, aurkikuntza horiek eta PPIekiko esposizioa demenzia-intzidentziarekin lotzen duten bibliografian bildutako azterketa farmako-epidemiologikoen emaitzek adierazten dute farmako hauen erabilpen masifikatua kezagarria dela, klinikoki garrantzitsua den narriadura kognitiboari eragiteko probabilitateari dagokionez.

Kontuan hartuta gehien kontsumitzen diren farmakoen artean ditugula, PPIen zeharkako- edo orain arte jakin izan ez ditugun ekintza-mekanismoei buruzko azterketa gehiago behar direla esan genezake. Izan ere, ez dago emaitza erabakigarririk; are gehiago, bide luze baten hasieran gaude, hain konplexua eta multifaktoriala den AG ulertzeko eta ekiditeko gakoak ez baitira guztiz ezagutzen. Horregatik, disfunzio kognitiboa moteltzeko edo atzeratzeko xedearekin, PPIen zentzuzko eta kontrolatutako erabilera bultzatu beharko litzatekeela dirudi; baita ikerketa gehiago aurrera eramanez ere.

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Publicación del Posicionamiento de la SEPD ante la seguridad y eficacia a largo plazo de los IBP. SEDP. [Internet] 2016. Eskuragarri: [https://www1.sepd.es/contenido/prensa/117\\_SEPD-NP-Posicionamiento-SEPD-sobre-IBP\\_11-jul-2016.pdf](https://www1.sepd.es/contenido/prensa/117_SEPD-NP-Posicionamiento-SEPD-sobre-IBP_11-jul-2016.pdf)
2. Perez A. El 35% de los casos de Alzheimer se pueden atribuir a nueve factores de riesgo modificables. Sen.es [Internet]. 2021. Eskuragarri: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link280.pdf>
3. Querfurth H, Laferla F. Alzheimer's Disease. The New England Journal of Medicine. 2010 Jan 28;4(362): 329-344. Eskuragarri: [https://www.area-c54.it/public/alzheimers%20disease\\_0.pdf](https://www.area-c54.it/public/alzheimers%20disease_0.pdf)
4. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, López-Fuentes D, Nava Mesa MO. Proton pump inhibitors and dementia: Physiopathological mechanisms and clinical consequences. Neural Plast [Internet]. ;2018. Eskuragarri: <https://www.hindawi.com/journals/np/2018/5257285/>
5. Florez J, Armijo JA, Mediavilla MM, Santos FA. Farmacología humana. : Eunsa; 1987. Eskuragarri: <https://clea.edu.mx/biblioteca/files/original/3233e9fb8d4c9c4419774a62e7d587c6.pdf>
6. Lambrecht N, Munson K, Vagin O, Sachs G. Comparison of covalent with reversible inhibitor binding sites of the gastric H, K-ATPase by site-directed mutagenesis. J Biol Chem 2000;275(6):4041-4048. Eskuragarri: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)30797-X/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)30797-X/pdf)

7. Porras JLM, Panero JLC. Utilidad de los inhibidores de la bomba de protones intravenosos. Eskuragarri: <http://2011.elmedicointeractivo.com/Documentos/doc/ibp.pdf>
8. Mariol J, Jaimes-García J, Ocaña-Servín HL, Gallardo-Díaz RP, Rillo G-. Artículo de revisión inhibidores de la Bomba de protones. Aspectos farmacológicos basados en la fisiología digestiva Proton Pump Inhibitors. Pharmacological aspects based on digestive physiology [Internet]. Diauaemex.com. 2018. Eskuragarri: <http://r.diauaemex.com/pdf/2018/julio/14.-%20Inhibidores%20de%20la%20bomba%20de%20protones.%20%20Asepectos%20farmacol%C3%B3gicos.pdf>
9. Gomez BJ, Casado FJ. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): hacia la prescripción racional. RAPD Online [Internet]. Sapd.es. 2020. Eskuragarri: <https://www.sapd.es/revista/2020/43/6/01>
10. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2009; 44(5):273–9. Eskuragarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-prescripcion-inapropiada-medicamentos-los-pacientes-S0211139X09001310>
11. Gra Menéndez S, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez J de J. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. Rev cuba investig bioméd [Internet]. 2002; 21(4):253–61. Eskuragarri: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002002000400006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000400006)
12. Borroni B, Premi E, Di Luca M, Padovani A. Combined biomarkers for early Alzheimer disease diagnosis. Curr Med Chem [Internet]. 2007; 14(11):1171–8. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17504137/>
13. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Lancet Neurol [Internet]. 2006; 5(3):228–34. Eskuragarri: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(06\)70355-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(06)70355-6/fulltext)
14. Artero S, Petersen R, Touchon J, Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. Dement Geriatr Cogn Disord [Internet]. 2006;22(5–6):465–70. Eskuragarri: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000096287>
15. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter L, Multhaup G, Lleó A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. PloS one 2013;8(3):e58837 Eskuragarri: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0058837>
16. Mundinteractivos. Hallazgos sorprendentes en un estudio sobre el Alzheimer [Internet]. Elmundo.es. 2018. Eskuragarri: <https://www.elmundo.es/elmundosalud/2008/06/11/neurociencia/1213204232.html>
17. Kukar T, Murphy MP, Eriksen JL, Sagi SA, Weggen S, Smith TE, et al. Diverse compounds mimic Alzheimer disease-causing mutations by augmenting Abeta42 production. Nat Med [Internet]. 2005 ;11(5):545–50. Eskuragarri: <https://www.nature.com/articles/nm1235>
18. Ventura ALM, Abreu PA, Freitas RCC, Sathler PC, Castro HC, Rua O, et al. Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo Colinergic system: revisiting receptors, regulation and the relationship with Alzheimer disease, schizophrenia, epilepsy and smoking [Internet]. Scielo.br. 2009 . Eskuragarri: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/TZmvQnDBxM9nDw39QCJhpsf/?format=pdf&lang=pt>
19. Orta-Salazar E, Cuellar-Lemus CA, Díaz-Cintra S, Feria-Velasco AI. Marcaje colinérgico en la corteza cerebral y el hipocampo en algunas especies animales y su relación con la enfermedad de Alzheimer. 2014;29(8):497–503. Eskuragarri: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485312002769>
20. Kumar R, Kumar A, Nordberg A, Långström B, Darreh-Shori T. Proton pump inhibitors act with unprecedented potencies as inhibitors of the acetylcholine biosynthesizing enzyme-A plausible missing link for their association with incidence of dementia. Alzheimers Dement [Internet]. 2020;16(7):1031–42. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12113>

21. Afasia progresiva primaria [Internet]. MayoClinic.org. . Eskuragarri: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/primary-progressive-e-aphasia/symptoms-causes/syc-20350499>
22. Mesulam M-M, Lalehzari N, Rahmani F, Ohm D, Shahidehpour R, Kim G, et al. Cortical cholinergic denervation in primary progressive aphasia with Alzheimer pathology. *Neurology* [Internet]. 2019;92(14):e1580–8. Eskuragarri: [https://n.neurology.org/content/neurology/suppl/2019/12/30/WNL.0000000000007247.DC1/Marsel\\_Mesulam\\_e1580.pdf](https://n.neurology.org/content/neurology/suppl/2019/12/30/WNL.0000000000007247.DC1/Marsel_Mesulam_e1580.pdf)
23. Flores Soto ME, Segura Torres JE. Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. 2005;6(4):315–26. Eskuragarri: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2005/rmn054f.pdf>
24. Lineweaver H, Burk D. The determination of enzyme dissociation constants. *J Am Chem Soc* [Internet]. 1934;56(3):658–66. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1021/ja01318a036>
25. Ahern K. Teaching biochemistry online at Oregon State University: Teaching Biochemistry Online. *Biochem Mol Biol Educ* [Internet]. 2017;45(1):25–30. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1002/bmb.20979>
26. Miesfeld, L. R, McEvoy, M. M. *Biochemistry*. 2017
27. Kumar R, Långström B, Darreh-Shori T. Novel ligands of Choline Acetyltransferase designed by in silico molecular docking, hologram QSAR and lead optimization. 2016;6(1):1–14. Eskuragarri: <https://www.nature.com/articles/srep31247>
28. Vitamina B12 [Internet]. Medlineplus.gov. . Eskuragarri: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002403.htm>
29. Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, Drevon CA, Ueland PM, Vollset SE, et al. Cognitive function in an elderly population: interaction between vitamin B12 status, depression, and apolipoprotein E ε4: the Hordaland Homocysteine Study. *Psychosom Med* [Internet]. 2013 ;75(1):20–9. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23213264/>
30. Arteaga-Vásquez C, Pujadas F, Palasí A, Olabarrieta M. Deterioro cognitivo reversible por déficit de vitamina B 12 asociado a fármacos. *Neurol argent* [Internet]. 2018 ;10(3):155–7. Eskuragarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-deterioro-cognitivo-reversible-por-deficit-S1853002817300228>
31. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, et al. Folate, vitamin B12 and human health. *Rev Med Chil* [Internet]. 2012;140(11):1464–75. Eskuragarri: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872012001100014](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012001100014)
32. Rafiee S, Asadollahi K, Riazi G, Ahmadian S, Saboury AA. Vitamin B12 inhibits tau fibrillization via binding to cysteine residues of tau. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2017;8(12):2676–82. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1021/acchemneuro.7b00230>
33. Lúquez Mindiola AJ, Marulanda Fernández H, Rodríguez Arciniegas DE, Otero Regino W. Déficit de vitamina B12 asociado al consumo de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2017; 32(3):197. Eskuragarri: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/150>