

Nörodejeneratif hastalıklarda mahşerin 4 atlısı Alzheimer, Parkinson, Huntington ve amiyotrofik lateral skleroz: Klinik tanımlama ve deneysel modeller

The four horsemen of neurodegenerative diseases Alzheimer, Parkinson, Huntington and amyotrophic lateral skleroz; clinical definition and experimental models

Canberk Tomruk¹, Cansın Şirin¹, Aylin Buhur¹, Kubilay Doğan Kılıç¹,
Emel Öykü Çetin², Oytun Erbaş³ Yiğit Uyanıkgil¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyofarmasotik Farmakokinetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Dünyada ve ülkemizde yaşam süresinin artışı ile birlikte yaşlı nüfus beraberinde farklı sorunlar da getirmektedir. Bu uzun yaşam süresi boyunca oluşan sinir hücrelerinin harabiyeti ve sonucunda ortaya çıkan klinik tablolar "nörodejeneratif hastalıklar" denilen hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bazı nörodejeneratif hastalıklar ise yaşlanmadan çok genetik faktörlerle ilişkilidir. Bu hastalıkların oluşum mekanizmalarının ortaya konması ve yeni tedavilerin geliştirilmesi ancak bu hastalıkları deney hayvanlarında çalışmayı mümkün kılacak deneysel modellerin oluşturulmasıyla mümkündür. Bu derlemede, nörodejeneratif hastalıkların kliniği ve deneysel modellemesinde kullanılan farmakolojik/transgenik yöntemlere değinilecektir.

Anahtar sözcükler: Deneysel modeller; nörodejenerasyon; nörodejeneratif hastalıklar.

ABSTRACT

Along with the increase in the life span in the world and our country, the elderly population brings with different problems. During this life span destruction of nerve cells and clinical manifestations revealing after that constitute the group of diseases called "neurodegenerative diseases". Some neurodegenerative diseases are related to genetic factors rather than age. The emergence mechanisms of these diseases and development of new therapies are only possible by establishing experimental models capable of work in experimental animals. In this review, clinical features of neurodegenerative diseases and pharmacological/transgenic methods used in experimental model of neurodegenerative diseases will be mentioned.

Keywords: Experimental models; neurodegeneration; neurodegenerative diseases.

Nörodejeneratif hastalıkların tanımı ve sınıflandırılması

Nörodejenerasyon; yapısal veya fonksiyonel olarak nöronların ilerleyici kaybı olarak tanımlanabilir.^[1] Bu durum doğum sırasında oluşan bir hasarlanmaya bağlı oluşabileceği gibi, genetik faktörlerin ve yaşlanmanın etkisiyle de ortaya çıkabilir. Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının 40 yaş altında nadir görülmesi yaşlanmanın bu hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Amiyotrofik lateral skleroz ve

Huntington hastalığı ise erken yaşta ortaya çıkan nörodejeneratif hastalıklardandır.^[2]

ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer hastalığı (AH) demansın en sık nedenidir ve sinisi başlangıçlı hafıza bozukluğunu takiben gelişen bilişsel bozulma, nöropsikiyatrik semptomlar ve fonksiyonel kayıp ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır.^[3] Hastalığın kesin tanısı tipik klinik özelliklere sahip hastaların otopsisinde beyin dokularında

Geliş tarihi: 06 February 2018 **Kabul tarihi:** 27 February 2018

İletişim adresi: Dr. Yiğit Uyanıkgil, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 35040 Bornova, İzmir, Türkiye.
Tel: 0232 - 390 59 08 e-posta: yigit.uyanikgil@ege.edu.tr

nöronların çevresinde amiloid plak, intranöronal nörofibriler yumak oluşumu ve bunlara eşlik eden amiloid anjiyopati, granülovakuolar dejenerasyon ve Hirano cisimciklerinin görülmesi ile histopatolojik tanı ile konur.^[3-5] Senil plakların ana bileşeni amiloid prekürsör proteininin (APP) bir parçası olan β -amiloid peptididir. Nörofibriler yumaklar ise fosforilize tau proteinin polimerizasyonu sonucu oluşur.^[2] Alzheimer hastalığı için kurgulanan hayvan modelleri de bu iki yapı ilişkili gelişen nöronal ölüm veya lokal hasara yol açan maddeler ile nörotransmitter eksikliği oluşturmak üzerinedir.^[6]

Transgenik olmayan Alzheimer modelleri

Temelde β -amiloid veya tau proteininin intraserebroventriküler veya intrahipokampal yolla doğrudan beyin içine enjeksiyonuyla elde edilirler. Araştırmacılar transgenik fare kolonisi üretecek imkanlara sahip değilse ya da çeşitli nedenlerle deney hayvanı olarak fare kullanmak istemiyorlarsa bu modelleri tercih etmeleri uygundur.

Ancak, bu akut modeller insanlarda yıllar içerisinde kademeli olarak oluşan β -amiloid birikiminin yerini tutmamaktadır.^[7]

Streptozotosin ile indüklenmiş Alzheimer modeli

Streptozotosin (STZ) metabolize olduğunda pankreastaki β hücrelerini yıkıma uğratan sitotoksik bir içerik üreten glukozamin-nitrozüre bileşimidir. Streptozotosin metabolitlerinin alkilleyici özellikleri sonucunda reaktif oksijen radikalleri açığa çıkar. Alzheimer hastalığında beynin glikoz kullanımında düşüş olduğu gösterilmiştir. Bu da hastalığıdaki bilişsel işlev bozukluğunun, glukoz metabolizmasındaki azalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştü ve intraserebroventriküler STZ uygulanması ile glikoz seviyesinde azalma gösterilmiştir. Bu uygulamanın hipokampüste insülin reseptör disfonksiyonuna neden olduğu, progresif kolinerjik bozulmaya, oksidatif stres ve nörodejenerasyona ve hafızada zayıflığa yol açtığı gösterilmiştir. Ancak bu modelde β -amiloid ve tau nöropatolojilerinin gelişiminin uzun vakit alması bir dezavantajdır.^[8]

Kolşisin ile indüklenmiş Alzheimer modeli

Kolşisin tübülün dimerlerine geri dönüşümsüz şekilde bağlanıp nörofibriler dejenerasyonu tetikleyen nörotoksin niteliğinde bir maddedir.

Hipokampal granüler hücreler ve bazal ön beyin kolinerjik nöronlarında yarattığı hasar ile kolinerjik bozukluğa yol açar. Bu modelin uygulanmasının uzun zaman ve yüksek mortalite oranı nedeniyle çok sayıda hayvan gerektirdiği akıld tutulmalıdır.^[8]

Skopolamin ile indüklenmiş Alzheimer modeli

Bir muskarinik reseptör antagonisti olan skopolamin, muskarinik asetilkolin reseptörünün aktivitesini engelleyerek AH'de gözlemlenenlere benzer şekilde elektrofizyolojik değişiklikler ve geçici bilişsel amnezi ortaya çıkarır.^[9]

Adrenalektomi ile oluşturulan Alzheimer modeli

Adrenalektomi yapılan sıçanlarda hipokampus dentat girus bölgesindeki granüler nöronlarda dejenerasyon geliştiği ve bunun bilişsel bozulmaya neden olduğu ortaya konmuştur.^[6]

Alüminyum ile indüklenmiş Alzheimer modeli

Alüminyum tuzlarının periferik veya intraserebral uygulanması ile indüklenen nörotoksikite sonucu fare, sıçan, tavşan, kedi ve maymunlarda yapılan çalışmalarda nörofibril yumaklarının olduğu ortaya konmuştur. Buradaki mekanizma, alüminyumun protein fosfataz 2A aktivitesini inhibe ederek tau fosforilasyonunu artırması ve sonucunda nörofibril yumaklarının ortaya çıkması şeklindedir. Alüminyum ayrıca hücrelerdeki $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ pompasını bozarak mitokondrilerde kalsiyum seviyesinin yükselmesine ve bunun sonucunda sitokrom C salınımı ve kaspaz aktivasyonu ile apoptozun tetiklenmesine de yol açar.^[8]

Bunların yanı sıra alüminyum klorür (AlCl_3) ve D-galaktoz indüklenmesiyle, çinko verilerek ya da kolesterol, lipopolisakkarit gibi lipidlerin verilmesiyle oluşturulan deneysel modeller mevcuttur.^[8]

Transgenik Alzheimer modelleri

Non-transgenik modeller sıçan, köpek, maymun olabilirken transgenik modellerin büyük çoğunluğu faredir.^[7] Bu modelleri; β -amiloid modelleri ve tau modelleri olarak iki grup altında incelemek mümkündür.^[6]

β -amiloid modelleri

PSEN1: Selektif olarak A β 42'nin yüksekliğinin *in vivo* olarak ilk kez gösterildiği modeldir.^[10]

PDAPP: Aşı tedavilerinin denenmesi için tercih edilen bir modeldir ve yoğun plak oluşumunun gözlenmesi, ilk kullanılan modellerden olması ile önemlidir.^[6]

Tg2576: En çok tercih edilen transgenik model olan bu modelde mutant APP sentezi hamster prion promotörünün denetiminde gerçekleşir. Bilişsel bozulma gerçekleşir ancak nörofibriler yumak ortaya çıkmaz.^[6]

Tau modelleri

JNPL3: Bu modelde faredeki P301L mutasyonu sonucu 4R0N (4 kez tekrar eden ve N-terminali bulunmayan tau izoformu) MAPT (microtubule-associated protein tau) sentezlenir ve bu yalnızca nörofibriler yumak ve ilişkili hücre kaybı oluştuğunun ortaya konulduğu ilk modeldir.^[6]

TAPP: *Tg2576* ve *JNPL3*'ün çaprazlanmasıyla ortaya çıkan bu modelde ise ön beyinde MAPT patolojisi *JNPL3*'e kıyasla daha yoğun şekilde ortaya çıkmaktadır.^[10]

PARKİNSON HASTALIĞI

İleri yaşta görülen nörodejeneratif hastalıklar içerisinde AH'den sonra ikinci sırada görülen Parkinson Hastalığı (PH) temelde bir hareket bozukluğudur. Progresif bir hastalık olan PH'nin tipik semptomları bradikinezi, postüral instabilite, rijidite ve istirahat tremorudur.^[11] Bazal gangliyonlardan substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların kaybı ve sağ olan nöronlarda sitoplazma içerisinde Lewy cisimciği adı verilen birikimlerin bulunması hastalığın temel histopatolojik özelliğidir.^[11] Fibriller birikimler olan Lewy cisimciklerinin temel bileşeni alfa (α)-sinükleindir.^[12] İlginç bir şekilde, mitokondriyal disfonksiyonun, özellikle elektron transport zinciri bileşenlerinden kompleks I'deki bozulmanın PH ile ilişkisi ortaya konmuştur. Hastalığın ailesel geçişinde ise Park geni ailesindeki mutasyonlar ön plandadır.^[13] Parkinson Hastalığını deney hayvanlarında oluşturmakta da bu mutasyonların oluşturulduğu transgenik modeller ve patofizyolojisindeki mekanizmalarını taklit eden farmakolojik modeller kullanılmaktadır. Bu modeller şu şekildedir;

Transgenik olmayan Parkinson modelleri

Nigrostriatal yolakta yoğun dejenerasyona ve insanlarda görülen kadar belirgin olmasa da motor semptomlara yol açan birkaç ajan bulunmaktadır.

Bu modellerde nörodejenerasyon birkaç gün gibi kısa bir süre içinde oluşur ve Lewy cisimcikleri birikmez. Substansiya nigradaki dopaminerjik nöronlarda gelişen dejeneratif süreci araştırmak ve semptomatik tedavileri denemek için en uygun modelleri oluştururlar.^[13]

6-Hidroksidopamin (6-OHDA) ile indüklenen Parkinson modeli

6-OHDA katekolaminlerin yapısal bir analogudur ve 1960'ların sonlarından itibaren özellikle kemirgenlerde Parkinson modeli oluşturmada kullanılmaktadır.^[13] Kan-beyin bariyerini geçemez, bu yüzden substansiya nigra pars kompaktaya veya striatuma direkt enjekte edilmelidir. Lewy cisimcikleri üretmemesine rağmen, 6-OHDA'nın α -sinüklein ile etkileştiği bildirilmiştir. 6-OHDA tek taraflı bir model olarak tercih edilmelidir, çünkü bu bileşiğin striatum içine iki taraflı enjeksiyonu şiddetli adipsi, afaji ve nöbetler meydana getirmesinin yanı sıra sıklıkla ölüme yol açar.^[14]

1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetrahidropridin (MPTP) ile indüklenen Parkinson modeli

MPTP'nin nigrostriatal yolak üzerindeki seçici toksisitesi 1980'lerin ortalarında, Kuzey Kaliforniya'da uyuşturucu bağımlılarının kendilerine MPTP de içeren meperidin analogu karışımını enjekte etmelerinin ardından şiddetli Parkinsonizm bulguları geliştiğinin görülmesiyle keşfedilmiştir. Kan-beyin bariyerini geçtikten sonra MPTP, MAO-B enzimi vasıtasıyla aktif metaboliti olan 1-metil 4-fenilpiridinyuma (MPP+) dönüştürülür. Daha sonra dopamin taşıyıcısı (DAT) ile substansiya nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronlara taşınır ve burada mitokondriyal kompleks I aktivitesini bloke eder.^[15] Bu modelin uygulandığı fareler davranışsal testlerle tespit edilebilen motor bozukluklar geliştirir. Maymunlarda kullanılan çoklu düşük doz uygulamaların sonucunda ise dopaminerjik nöron kaybının eşlik ettiği akinezi, bradikinezi, anormal postür, rijidite, stereotipi gibi sonuçlar ortaya çıkar. Kronik olmayan modellerde Lewy cisimcikleri görülmezken, kronik MPTP uygulamasının Lewy cisimciği benzeri ubiquitin ve α -sinüklein içeren nöronal inklüzyonlara yol açtığı gösterilmiştir.^[13]

Parakuat ve Maneb ile indüklenen Parkinson modeli

Parakuat, MPP⁺ yapısal analogudur ve dünyada yaygın olarak kullanılan bir pestisitir. Kan-beyin

bariyerini geçebilir, böylece nöronların yapısına girer ve mitokondrilerinde kompleks I' i bloke eder. Bir fungusit olan maneb de lipofilik yapısı sayesinde kan-beyin bariyerini geçer, glutamat transportu ile dopamin alım ve salınımını bozar. İlginç bir şekilde, maneb'in birlikte kullanıldığında MPTP ve parakuatın etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Parakuat veya maneb modeli kullanmanın avantajlarından biri de α -sinüklein içeren Lewy cisimciği benzeri inklüzyonlar oluşturmalarıdır. Ancak, davranışsal olarak ve dopaminerjik hücre ölümü açısından bu modeller çelişkili ve değişken sonuçlar vermektedirler.^[13]

Rotenon ile indüklenen Parkinson modeli

Rotenon kompleks I inhibisyonu yapan bir herbisit ve insektisitir. Parkinson Hastalığının ayırt edici özelliklerinin çoğunu taklit eden bu modelin negatif yanı ise laboratuvar hayvanlarında çok fazla ölüme yol açması ve verdiği dopaminerjik hasarların değişken olmasıdır.^[13,14]

Amfetamin benzeri psikostimülanların kullanıldığı güvenilirliği düşük modellerin yanı sıra, α -sinüklein vektör enjeksiyonuyla, lipopolisakkarit enjeksiyonuyla, manganez karışımı inhalasyonuyla oluşturulan kayda değer Parkinson modelleri de bulunmaktadır.^[13,15-17]

Transgenik Parkinson modelleri

Alfa-sinüklein

SNCA geni ailesel PH ile ilişkisi olduğu gösterilen ilk genidir ve α -sinüklein mutasyonları otozomal dominant geçişli PH'nin nadir bir formunu ortaya çıkarır.^[15] Genel olarak, her ne kadar α -sinüklein modelleri umut verici gözükse de, ilgili beyin bölgelerinde α -sinüklein birikimleri gerçekleşmesine rağmen modellerin hiçbiri belirgin nigrostriatal dejenerasyon veya motor semptomlar göstermektedir.^[13]

Lösinden zengin tekrarlı serin/treonin kinaz 2 (LRRK2)

LRRK2 genindeki mutasyonlar otozomal dominant PH'nin en yaygın nedenini oluşturur. Bakteriyel yapay kromozom (BAC) transgenik farelerde vahşi tip LRRK2'nin aşırı ifade edilmesi, striatumda dopamin salınımının artmasına ve motor hiperaktiviteye yol açarken; G2019S mutasyonuna uğramış proteinin aşırı ifade edilmesi, striatal içeriğin yaş bağımlı olarak azalmasına, dopamin alınması ve salınımının azalmasına yol

açarak LRRK2'nin dopaminerjik iletimde rolü olduğunu düşündürmektedir.^[15]

PTEN tarafından indüklenmiş putatif kinaz 1 (PINK1)

PINK1 kodlayan gendeki mutasyonlar otozomal resesif PH'nin en sık ikinci formuna yol açar. Mitokondriyal düzeyde ve nigrostriatal nörotransmisyonda bozukluklar ortaya çıkarsa da dopaminerjik nöron sayısında ve striatal dopamin düzeylerinde değişiklik görülmez.^[15]

Parkin

Parkin mutasyonları otozomal resesif PH'nin en sık nedenidir.^[15] PRKN geni tarafından kodlanan parkin bir ubiquitin E3 ligazdır ve bu enzimatik aktivitenin kaybının hem ailesel hem sporadik PH oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir.^[13] PINK1 ile birlikte mitokondri kalite kontrolüne doğrudan katılır. Geliştirilen çeşitli parkin knockout fare modellerinin hiçbirinde önemli dopaminerjik veya davranışsal anormallik gösterilememiştir.^[15]

Mito-Park

Dopaminerjik nöronlarda mitokondriyal DNA'daki bozulma sonucunda ortaya çıkan oksidatif fosforilasyon eksikliği temeline dayanılarak oluşturulan bu model mitokondriyal transkripsiyon faktör A (TFAM) geninin "DAT driven-Cre" aracılığıyla inaktivasyonu ile oluşturulmaktadır. Substansiya nigra da ilerleyici nörodejenerasyonun olduğu bu modelde, striatumda dopamin düzeyinde azalma ve anormal mitokondriyal birikimler gözlenir.^[18]

HUNTINGTON HASTALIĞI

Merkezi sinir sisteminin nörodejeneratif hastalıklarından biri olan Huntington hastalığı (HH), aynı zamanda bir trinükleotid tekrar bozukluğudur. Kore adı verilen istemsiz hareketler, hafıza kaybı, motor koordinasyonda bozulmalar ve bunlara eşlik eden psikiyatrik semptomlarla karakterizedir. Bazal gangliyonlardaki nöronların kaybı hastalığın temel patolojik bulgusudur. Hastalığa neden olan gen 4. kromozom üzerinde bulunan HH genidir (IT-15) ve huntingtin proteinini kodlar. Genin mutasyonu sonucu oluşan CAG tekrarlarındaki artış düzeyi ile ilişkili olarak hastalığa yakalanma olasılığı da artar. Beynin striatum bölgesinde bulunan GABAerjik

nöronlar asıl etkilenen nöron grubudur.^[19] Hastalığı deney hayvanlarında modellerken de bu genetik özelliklerine bağlı transgenik hayvanlar oluşturulmuş veya nörotoksik ajanların enjeksiyonu ile spesifik nöron gruplarının hasarlanmasına çalışılmıştır.^[20]

Transgenik olmayan Huntington modelleri

Bu modeller glutamat reseptör agonistlerinin intrastriatal enjeksiyonlar ile verilerek GABAerjik projeksiyon nöronlarında seçici kayba yol açmak temeline dayanmaktadır.^[20]

İbotenik asit ve kainik asit ile indüklenen Huntington modeli

İlk kullanılan nörotoksin temelli modeldir. İbotenik asit-kainik asit ile kuinolik asit birlikte uygulandığında HH'den etkilenen nöronlar ve etkilenmeyen striatal ara nöronlar birbirlerinden ayrılabilirler.^[20]

Malonat ve 3-nitropropionik asit (3-NPA) ile indüklenen Huntington modeli

Lezyon yaratma temeline dayanan modellerden bir diğeri mitokondriyal toksinler olan malonat ve 3-nitropropionik asidin periferik uygulamasıdır. Elektron taşıma zincirini hedefleyen bu ajanların kronik uygulaması ile ağırlıklı olarak striatumda iki taraflı lezyonların ortaya çıktığı görülmüştür. Bu model kemirgenlerde ve insan olmayan primatlarda akut Huntington modeli olarak da kullanılmıştır.^[20] 3-NPA uygulanan hayvanlar yükseltmiş artı labirent testi ile değerlendirildiklerinde mekansal hafızalarında bozulma olduğu gösterilmiştir.^[21]

Transgenik Huntington modelleri

Kemirgenler, HH deneysel modellerinde en sık kullanılan hayvan grubudur.^[20]

R6/1-R6/2

Bu transgenik hayvanlarda mutant huntingtin proteininin (mHTT) N-terminal fragmanları ifade edilir. İnsan HTT'sinin ekson 1'ini ifade ederler ve CAG tekrarlarının somatik instabilitesi ikisinde de gözlemlenmiştir.^[20] Mevcut modeller içerisinde R6/2 fare semptomların en hızlı gelişmesini sağlayan ve beyinde huntingtin inklüzyonlarının en yaygın olduğu modeldir.^[22] Biri 110 diğeri 250 CAG tekrarı oluşturan iki R6/2 fare modeli bulunmaktadır.^[20]

N171

N171 fareler 82 CAG tekrarlı kesilmiş HTT cDNA ifade ederler. Tüm N-terminal fragman modelleri motor, bilişsel ve davranışsal belirtilerin hızlı bir şekilde başlamasını sağlar.^[20]

YAC128 ve BACHD

Maya yapay kromozomu (YAC) ve BAC teknolojileri ile oluşturulan bu modeller insan mutant HTT genini ifade ederler. Bu iki model ilerleyici bilişsel, motor ve psikiyatrik bozulmanın yanı sıra striatal ve kortikal atrofi de geliştirirler.^[20]

AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) motor nöronların en sık nörodejeneratif hastalığıdır.^[23] Hem üst hem alt motor nöron tutulumunun görüldüğü ALS'de kaslarda güçsüzlük, atrofi, fasikülasyon gibi alt motor nöron bulgularına ek olarak üst motor nöron bulguları olan spastisite, reflekslerde artmış yanıt ve patolojik refleksler de görülür.^[24] Hastaların beyinlerinin çoğunda büyük anormallikler saptanmaz. Asıl tutulum omurilik ön boynuz nöronlarındadır ve atrofi belirgindir. Gri cevherdeki bu tutulumda yer yer kortikospinal traktustaki beyaz cevherde azalma da eşlik edebilir. Histopatolojik olarak ALS için karakteristik bulgular motor nöronlarda görülen küçük, eozinofilik, intranöronal inklüzyonlar olan Bunina cisimcikleri, ubikutin pozitif inklüzyonlar, hiyalin inklüzyonları ve Lewy cisimciği benzeri inklüzyonlardır.^[24,25] Tüm ALS olgularının %90'ı sporadik olarak gerçekleşirken kalan %10 ALS olgusu aileseldir ve otozomal dominant mutasyonlar sonucunda ortaya çıkarlar. En yaygın mutasyonlar SOD-1, TDP-43, FUS ve C9orf72 genlerinde gerçekleşir.^[26] Hayvan modelleri de bu veriler ışığında geliştirilmektedir.

Yapılan literatür taramasında ALS'ye spesifik non-transgenik bir modele rastlanmamıştır.

Transgenik ALS modelleri

SOD1

En yaygın kullanılan transgenik ALS modeli mutant insan SOD-1 geninin aşırı ifade edilmesiyle karakterize SOD-1^{G93A} transgenik fare modelidir.^[27] Bu modelde farelerin beyin sapı ve omuriliklerinde gliosis mevcuttur. Ubikutinize SOD birikimi ile mitokondriyal vakuolizasyonlar görülür. Aksonlar ile motor nöronlarda kayıp sonucu felç tablosu gelişmektedir.^[28,29]

Wobblers fare

Wobblers mutasyonu, ALS patolojisi ile çarpıcı benzerlikler gösteren progresif kas güçsüzlüğüne yol açan üst ve alt motor nöronlarının dejenerasyonuna neden olur. Bu nokta mutasyonu Golgi ilişkili retrograd protein (GARP) kompleksinin bir üyesi olan Vps54'ü etkiler. GARP kompleksinin destabilizasyonu ile; aksonal transport defektleri, nörofilaman kümelenmesi, hiperekstabilitate, mitokondriyal disfonksiyon ve son olarak motor nöron ölümü gerçekleşir. Bu süreç tam olarak aydınlatılamamıştır.^[30]

TDP-43

Ailesel geçişli ALS'de TARDBP mutasyonunun keşfinden bu yana çeşitli TDP-43 fare modelleri geliştirilmiştir.^[31] TDP-43'ün C-terminal fragmanları ubikütinize, hiperfosforilize olarak nöron ve gliyalarda hücrel inklüzyonlar şeklinde birikmektedir.^[32]

C9orf72

C9orf72 geni intronunda bulunan bir hekzanükleotid (GGGGCC, 4G2C) tekrar genişlemesi ALS ve frontotemporal demansların en sık bildirilen genetik nedenini oluşturur. Son dönemde yapılan yeni bir çalışmada ortaya konulan endojen insan promotörlerini kullanarak C9orf72 geninin tamamını ve önemli komşu sekansların transkripsiyonunu sens ve antisens ürünler içerecek şekilde ifade eden yeni bir BAC transgenik fare modeli çalışılmıştır. Diğer C9orf72 fare modellerinin aksine, ALS'nin fenotipik, nöropatolojik, moleküler özelliklerini gösteren bu modelde sağkalım da azalmıştır.^[33]

Yaşam süresinin artması, genetik ve çevresel faktörler tarafından oluşan nörodejeneratif hastalıkların da görülme sıklığını artırmaktadır. Bu yüzden nörodejeneratif hastalıkların tedavilerine yönelik çalışmalar günümüzde oldukça önemli ve popüler konulardandır. Patofizyolojilerinin aydınlatılması ve ilaç çalışmaları için deneysel modellerin oluşturulması oldukça değerlidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Shamim IA. Neurodegenerative Diseases. New York: Springer; 2012.
2. Avila J, Lucas J, Hernandez F. Animal Models for Neurodegenerative Disease. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2011.
3. Hardiman O, Doherty CP, Elamin M, Bede P. Neurodegenerative Disorders. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
4. Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer hastalığı ve demans tedavisinde yenilikler. Türkiye Tıp Dergisi 2002;9:128-36.
5. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's Disease. Mt Sinai J Med 2010;77:32-42.
6. Şahin Ş. Deneysel Alzheimer Hastalığı Modelleri. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics 2012;5:102-6.
7. Puzzo D, Gulisano W, Palmeri A, Arancio O. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. Expert Opin Drug Discov 2015;10:703-11.
8. Chesselet MF, Carmichael ST. Animal models of neurological disorders. Neurotherapeutics 2012;9:241-4.
9. Bajo R, Pusil S, López ME, Canuet L, Pereda E, Osipova D, et al. Scopalamine effects on functional brain connectivity: a pharmacological model of Alzheimer's disease. Sci Rep 2015;5:9748.
10. McGowan E, Eriksen J, Hutton M. A decade of modeling Alzheimer's disease in transgenic mice. Trends Genet 2006;22:281-9.
11. Victor S, Van Laar, Sarah B. Berman. Mitochondrial dynamics in Parkinson's disease. Exp Neurol 2009;218:247-56.
12. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. Mol Neurobiol 2013;47:495-508.
13. Gubellini P, Kachidian P. Animal models of Parkinson's disease: An updated overview. Revue Neurologique 2015;171:750-61.
14. Jackson-Lewis V, Blesa J, Przedborski S. Animal models of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2012;18:183-5.
15. Blandini F, Armentero MT. Animal models of Parkinson's disease. FEBS J 2012;279:1156-66.
16. Lindgren HS, Lelos MJ, Dunnett SB. Do α -synuclein vector injections provide a better model of Parkinson's disease than the classic 6-hydroxydopamine model? Exp Neurol. 2012;237:36-42.
17. Sanchez-Betancourt J, Anaya-Martínez V, Gutierrez-Valdez AL, Ordoñez-Librado JL, Montiel-Flores E, Espinosa-Villanueva J, et al. Manganese mixture inhalation is a reliable Parkinson disease model in rats. Neurotoxicology 2012;33:1346-55.
18. Pickrell AM, Pinto M, Moraes CT. Mouse models of Parkinson's disease associated with mitochondrial dysfunction. Mol Cell Neurosci 2013;55:87-94.

19. Ersoy N, Başak AN. Molecular Biology of Huntington's Disease. *Turk J Neurol* 2005;11:27-44.
20. Pouladi MA, Morton AJ, Hayden MR. Choosing an animal model for the study of Huntington's disease. *Nature Reviews. Neuroscience* 2013;14:708-21.
21. Mehrotra A, Sood A, Sandhir R. Mitochondrial modulators improve lipid composition and attenuate memory deficits in experimental model of Huntington's disease. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2015;410:281-92.
22. Li JY, Popovic N, Brundin P. The use of the R6 transgenic mouse models of Huntington's disease in attempts to develop novel therapeutic strategies. *NeuroRx* 2005;2:447-64.
23. Tiryaki E, Horak HA. ALS and other motor neuron diseases. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2014;20:1185-207.
24. Karlıkaya G, Hays AP. Amiyotrofik lateral skleroz nöropatolojik bir çalışma. *Türk Nöroloji Dergisi* 2005;11:54-62.
25. Okamoto K, Mizuno Y, Fujita Y. Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 2008;28:109-15.
26. Saberi S, Stauffer JE, Schulte DJ, Ravits J. Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis and its variants. *Neurol Clin* 2015;33:855-76.
27. Moser JM, Bigini P, Schmitt-John T. The wobbler mouse, an ALS animal model. *Molecular Genetics and Genomics* 2013;288:207-29.
28. Yang EJ, Choi SM. Synuclein modification in an ALS animal model. *Evid Based Complement Altern* 2013;2013:1-7.
29. Turner MR, Bowser R, Bruijn L, Dupuis L, Ludolph A, McGrath M, et al. Mechanisms, models and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14:19-32.
30. Schmitt-John T. VPS54 and the wobbler mouse. *Front Neurosci* 2015;9:381.
31. Joyce PI, Fratta P, Fisher EM, Acevedo-Arozena A. SOD1 and TDP-43 animal models of amyotrophic lateral sclerosis: recent advances in understanding disease toward the development of clinical treatments. *Mamm Genome* 2011;22:420-48.
32. Mackenzie IR, Rademakers R. The role of transactive response DNA-binding protein-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2008;21:693-700.
33. Liu Y, Pattamatta A, Zu T, Reid T, Bardhi O, Borchelt DR, et al. C9orf72 BAC Mouse Model with Motor Deficits and Neurodegenerative Features of ALS/FTD. *Neuron* 2016;90:521-34.