

# DeneySEL Nöroinflatuar Hastalık Modelleri: SistematiK Derleme

## Experimental Models in Neuroinflammatory Diseases: Systematic Review

Ömer BAHÇELİ<sup>a</sup>, Şefika Pınar ŞENOL<sup>a</sup>, Bahar TUNÇTAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, Mersin, TÜRKİYE

**ÖZET** Santral sinir sisteminde, inflamasyon gelişmesi nörolojik hastalıkların önemli ancak iyi anlaşılmamış bir durumudur. Akut beyin zedelenmesi veya enfeksiyonun ardından, astrositler ve mikroglia'nın etkinleşmesine ek olarak, kompleman faktörleri, sitokinler ve akut faz proteinlerinin oluşumundaki artmayı içeren karmaşık bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır. T lenfositler ve antikorlar da ortaya çıkan bu yanıtta katkıda bulunabilir. Zedelenmenin düzeltilmesinin daha güçlü, ancak kalıcı olduğu nörodegeneratif hastalıklarda inflamatuvar yanıt sürekli'dir. Sürekli olan bu yanıtın başlıca amacı, ölen hücreler veya kümelmiş proteinlerin temizlenmesi ile onarım işleminin başlatılmasının yanı sıra, dejenerasyon ve hücre ölümüne katkıda bulunma girişimidir. Hayvan modelleri, özgül inflamatuvar mediyatörlerin nöroinflatuar hastalıkların patojenezine katkısını araştırmak ve bu konuda yapılacak olan klinik araştırmalara temel oluşturabilecek bilgiler edinebilmek amacıyla kullanılmaktadır. Nöroinflatuar hastalıkların oluşum mekanizmalarının ortaya konulması ve yeni tedavilerin geliştirilmesi ancak bu hastalıkların, deney hayvanlarında çalışılabilmesine olanak sağlayabilecek, deneysel modellerin oluşturulmasıyla gerçekleştirilebilir. Nörodegeneratif inflamatuvar hastalıklar ile ilgili olarak elde edilecek daha fazla yeni veri, nöroinflatuar hastalıkların insanlardaki klinik durumu en iyi derecede yansıtabilecek uygun deneysel modellerinin geliştirilmesine olanak tanıyabilecektir. Bu derlemede, en sık görülen Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ile amiotrofik lateral skleroz gibi nöroinflatuar hastalıkların kliniğinin yanı sıra, deneysel modellemesinde sıklıkla kullanılan transgenik ve transgenik olmayan yöntemler üzerinde durulmuştur. Ayrıca bu yöntemlerin sınırlamaları, avantajları ve dezavantajlarına değinilmiştir.

**ABSTRACT** Inflammation in the central nervous system is a substantial, but not well understood condition of neurological diseases. Following acute brain injury or infection, a complex inflammatory response occurs involving activation of astrocytes and microglia in addition to enhanced formation of complement factors, cytokines, and acute phase proteins. T lymphocytes and antibodies may also contribute to this response. In neurodegenerative diseases, where injury is more subtle but consistent, the inflammatory response is continuous. The main purpose of this response may enterprize to clear dying cells or aggregated proteins and initiate repair process, but also contribute to degeneration and cell death. Animal models are useful to investigate the contribution of specific inflammatory mediators to the pathogenesis of neuroinflammatory diseases and obtain basic information that can be used for clinical research on this subject. The emergence mechanisms of neuroinflammatory diseases and development of new therapies are only possible by establishing experimental models capable of work in experimental animals. Further novel data about neurodegenerative inflammatory diseases will allow for the development of more appropriate experimental models that can best reflect the clinical situation of these diseases in humans. This review is focused on the clinical features of the most common neuroinflammatory diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, and amyotrophic lateral sclerosis, in addition to transgenic and non-transgenic methods frequently used in the experimental models of certain neurodegenerative diseases. The limitations, advantages, and disadvantages of these methods are also mentioned.

**Anahtar Kelimeler:** Santral sinir sistemi hastalıkları; nöroinflamasyon; deneysel hayvan modelleri

**Keywords:** Central nervous system diseases; neuroinflammation; experimental animal models

İnflamasyon “zedelenme, enfeksiyon ve travmaya karşı yanıtta anahtar biyolojik süreç” olarak adlandırılmakta olup, bu süreçte hücreler veya dokular zarara uğramaktadır. Nöroinflamasyon “beyin veya

omurilik içinde inflamatuvar bir yanıt” olarak tanımlanmaktadır. Bu türdeki inflamasyona başlıca santral sinir sistemindeki (SSS) “nöroglia” olarak da bilinen gliyal hücreler (mikroglia ve astrositler) ve en-

**Correspondence:** Bahar TUNÇTAN

Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, Mersin, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** btunctan@gmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 28 Oct 2020

**Received in revised form:** 01 Mar 2021

**Accepted:** 01 Mar 2021

**Available online:** 17 Mar 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



dotel hücreleri ile periferik olarak üretilmiş bağışıklık hücreleri tarafından oluşturulan sitokinler, kemokinler ve reaktif oksijen türleri (ROT) gibi moleküller aracılık etmektedir. Sitokinlerin aracılık ettiği hastalık davranışı, immünolojik koşullandırma, beyin gelişimi ve plastisitesi ile onarım sürecinin başlatılması gibi pozitif olduğu kadar, travmatik SSS zedelenmesi, anksiyete, depresyon, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalık gelişmesi gibi negatif yönleri de olan nöroinflamasyonun immünolojik, fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik sonuçları bulunmaktadır.<sup>1</sup>

Nöroinflamasyon toplumda en sık görülen Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), Huntington hastalığı (HH) ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi birçok nörodejeneratif hastalığın patojenezinde önemli rol oynamaktadır.<sup>2</sup> Sayılan nöroinflamatuvar hastalıkların oluşum mekanizmalarının ortaya konulması ve yeni tedavilerin geliştirilmesi, ancak bu hastalıkların gerek in vitro sistemler gerekse deney hayvanlarında çalışılabilmesine olanak sağlayabilecek, deneysel modellerin kullanılmasıyla gerçekleştirilebilmektedir. Bu derlemede, bazı nöroinflamatuvar hastalıkların kliniği ile uyumlu deneysel modellerin oluşturulmasında sıklıkla kullanılan transgenik ve transgenik olmayan yöntemler üzerinde durulmuştur (Tablo 1). Ayrıca bu yöntemlerin sınırlamaları, avantajları ve dezavantajlarına değinilmiştir.

## DENEYSEL ALZHEIMER HASTALIĞI MODELLERİ

AH SSS'nin çeşitli bölümlerinde nöron ve sinaps kayıpları sonucunda ortaya çıkan bilişsel işlevlerde azalma, öz bakım yetersizlikleri, çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklar ile belirgin ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. AH patojenezi konusunda çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın, bu konudaki araştırmalar sürmektedir.<sup>3</sup> Amiloit prekürsör protein (APP), nörofibriler yumaklar (NFY) ve hiperfosforile Tau proteini hastalığın en önemli patolojik bulguları olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, inflamasyon, oksidatif zedelenme, glutamat eksitotoksitesisi, insülin direnci, kolinerjik kayıp ve sinaps-nöron kaybı gibi etkenlerin de bu nörodejenerasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>4</sup> Günümüzde AH'nin deneysel modellemesinde transgenik ve transgenik olmayan birçok hayvan modeli kullanılmaktadır. AH'nin patojenezi ve tedavisine yönelik olarak yapılan araştırmalarda sıklıkla kullanılan deney hayvanlarında oluşturulan modellere ilişkin bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

## TRANSGENİK MODELLER

1990'ların ortalarında genetiği değiştirilmiş ilk fare modelleriyle, AH patojenezinin moleküler mekanizmasının anlaşılması konusunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Erken başlangıçlı ailesel AH ile ilgili

**TABLO 1:** Sık kullanılan deneysel AH, PH, HH ve ALS modelleri.

AH modelleri	PH modelleri	HH modelleri	ALS modelleri
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Virüs aracılığıyla oluşturulan modeller<sup>7-9</sup></li> <li>■ Tau patolojisi modelleri<sup>10,11</sup></li> <li>■ Aβ ile ilişkili Tau patolojisi modelleri<sup>5,12</sup></li> <li>■ İnsülin direncinin rol oynadığı modeller<sup>13-17</sup></li> <li>■ Aβ ile ilişkili modeller<sup>5,10,12,18</sup></li> <li>■ Plaklardan yoksun amiloit patolojisi modelleri<sup>5,19-21</sup></li> <li>■ Olgun plaklar içeren amiloit patolojisi modelleri<sup>5,10,22-24</sup></li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Transgenik Modeller</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ α-Sinüklein<sup>37,38</sup></li> <li>■ LRRK2<sup>39,40</sup></li> <li>■ PINK1<sup>37,41,42</sup></li> <li>■ Parkin<sup>37</sup></li> <li>■ MitoPark<sup>43</sup></li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Transgenik Olmayan Modeller</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aβ uygulanması ile oluşturulan modeller<sup>26-28</sup></li> <li>■ STZ ile oluşturulan model<sup>30-34</sup></li> <li>■ 6-OHDA ile oluşturulan model<sup>44</sup></li> <li>■ MPTP ile oluşturulan model<sup>47,48</sup></li> <li>■ Pestisitler ve herbisitler ile oluşturulan model<sup>50-52</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ R6/2<sup>55</sup></li> <li>■ N171<sup>56</sup></li> <li>■ BACHD ve YAC128<sup>57</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ FVB-C9orf72 BAC fare modeli<sup>62,65</sup></li> <li>■ SOD1-G93A fare modeli<sup>62,66,67</sup></li> <li>■ TDP43-Q331K fare modeli<sup>62,68</sup></li> <li>■ KA ile oluşturulan model<sup>69</sup></li> <li>■ BSSG ile oluşturulan fare modeli<sup>69</sup></li> <li>■ 3-NPA ile oluşturulan model<sup>68</sup></li> </ul>

3-NPA: 3-nitropropionik asit; 6-OHDA: 6-hidroksidopamin; AH: Alzheimer hastalığı; ALS: Amyotrofik lateral skleroz; Aβ: Amiloit-β; HH: Huntington hastalığı; KA: Kinolinik asit; LRRK2: lösinden zengin yinelenen serin/treonin kinaz 2 (leucine-rich repeat kinase 2); MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine); PH: Parkinson hastalığı; PINK1: Fosfatase ve tensin homolog tarafından indüklenmiş putatif kinaz 1 (phosphatase and tensin-homolog-induced kinase 1); SOD: Süperoksit dismutaz; STZ: Streptozotisin; TDP43; TAR deoksiribonükleik asit bağlayıcı protein 43 (TAR [deoxyribo nucleic acid]-binding protein).

insan genlerinin (mutasyon geçirmiş APP ve presenilin 1 [PS1] geni gibi) bulunması ile oluşturulan bu modeller amiloit birikimi, anormal Tau fosforilasyonu, inflamasyon veya davranışsal eksiklikler gibi AH'nin değişik yönlerini yansıtan fenotip heterojenitesinin ortaya çıkmasını sağlamıştır.<sup>5,6</sup>

### Virüs Aracılığıyla Oluşturulan Modeller

Virüs aracılığıyla gerçekleştirilen gen transfer teknolojisinin avantajı, yetişkin (olgun) sıçan hipokampusundaki *Swedish* mutasyonu taşıyan insan APP<sub>695</sub> geninin ekspresyonuna olanak sağlamasıdır. Bu modelde, enjeksiyondan sonra 12 aya dek süren öğrenme eksikliği ve A $\beta$ 42 immün tepkiyi uyarmaktadır. Ancak bu enjeksiyon, amiloit- $\beta$  (A $\beta$ ) plaklarının birikimine ve nöron kaybına yol açmamaktadır.<sup>7</sup> İngiliz mutasyonunu taşıyan insan A $\beta$ 42 ve A $\beta$ 40 peptidlerinin yetişkin Wistar sıçanların hipokampusuna virüs aracılığıyla gerçekleştirilen gen transferi de her bir A $\beta$  türünün AH patojenezine katkısını belirlemeye yardımcı olmaktadır.<sup>8</sup>

Amiloit patolojisini nörodejenerasyon olmaksızın taklit edebilen *adeno-associated virus* (AAV) vektörleri kullanılarak oluşturulan viral AAV-APP.SLA fare modelinin yanı sıra, taupati olmaksızın piramidal nörodejenerasyonun oluşturulabildiği viral AAV-Tau fare modeli de geliştirilmiştir.<sup>9</sup> Bu AAV tabanlı in vivo modeller kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçları, Tau proteininin, birincil ve ikincil taupatilerde postmitotik nöronları hücre döngüsüne yeniden girmeye zorlayarak, nörodejenerasyona aracılık ettiği hipotezini desteklemiştir.

### Tau Patolojisi Modelleri

İnsan ve fare Tau proteinleri arasında yaklaşık %88 kadar benzerlik olduğundan ve insanda olduğu gibi 3R ve 4R izoformlarının karışımı değil de yalnızca 4R izoformlarını eksprese etmelerinden dolayı yabani türdeki fare Tau modelinde NFY gelişmemektedir. Öte yandan, frontotemporal lobar dejenerasyonla birlikte olan mutasyonları içeren insan Tau proteinini eksprese eden transgenik farelerde NFY kolaylıkla gelişebilmekte, nörodejenerasyon, atrofi ve motor bozukluklar gözlenebilmektedir. NFY gelişimi için belirtilen mutasyonların olması gerekliliğinin yanı sıra, bu mutasyonların insanlardaki AH ile ilişkili olma-

ması ve mutant Tau oluşumunun toksisite veya A $\beta$  ile etkileşmeyle sonuçlanabilecek olması bu transgenik fare modellerinin kullanımını sınırlamaktadır.<sup>10</sup>

Transgenik fare modellerinin oluşturulmasını izleyen süreçte, sıçan ırkının insan ırkına benzer biçimde 6 tane Tau izoformu taşıdığı için Tau patolojisi transgenik sıçan modelleri de geliştirilmiştir. Bu patolojinin NFY ve olgun Tau kompleksinin, sürekli birikimi ve beyin sapı ile omurilikteki aşırı aksonal zedelenme ile doğru orantılı olduğu kanıtlanmıştır. Ancak korteks ve hipokampusta aşırı fosforillenmiş Tau gözlemlenmesine karşın, beyinde nöron kaybının olmadığı görülmektedir. Kortekste ilerleyici NFY, ilk olarak 3 yineleyen alanı kapsayan mutasyona uğramamış kesilmiş bir insan Tau proteinini içeren sıçan modeliyle oluşturulmuştur. Bu sıçanlarda 9 aya dek ilerleyici nörofibriler bozulma görülürken, şaşırtıcı olarak kortekste, yumağın aşırı biriktiği veya insan Tau proteini ekspresyonunun en çok görüldüğü bölgede nöron ölümü görülmemişken bu sıçanların yaşam sürelerinin kısaldığı bildirilmiştir.<sup>11</sup>

### A $\beta$ ile İlişkili Tau Patolojisi Modelleri

Değişik hayvanlarda geliştirilen AH modelleri, A $\beta$  tarafından uyarılan Tau patolojisini özetlemektedir. Mutant APP ya da mutant APP/PS1'i eksprese edip, Tau proteinini aşırı eksprese etmeyen ilk geliştirilen fare modellerinde, ne NFY ne de aşırı Tau birikimi görülmemiştir. Öte yandan, yüksek A $\beta$  yükünün neden olduğu endojen fare Tau proteinindeki küçük değişikliklerin Tau hiperfosforilasyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Mutant APP/PS1 geninde aşırı ekspresyon görülen transgenik sıçanların beyinlerinde ise başlıca fosforillenmiş Tau'ya karşı antikor oluşumu, uyum sağlayabilecek biçimde değiştirilmiş Tau, aşırı ekspresyondan bağımsız Tau ile *wild-type* (WT) (tipik) Tau'nun genetik geçmişi olarak gösterilen Tau değişiklikleri olduğu görülmüştür. Fare modelleri ile olan değişkenliğin, fare ve sıçan Tau proteinin değişik özelliklere sahip olmasından kaynaklandığı bildirilmiştir.<sup>5,12</sup>

### İnsülin Direncinin Rol Oynadığı Modeller

AH'nin tanısı ve evrenmesi üzerine yapılan yeni düzenlemelere paralel olarak, amiloit patolojisinin erken plak öncesi döneminde ortaya çıkan davranış-

sal ve nöropatolojik olayların çok daha iyi anlaşılabilmesi için tasarlanmış transgenik hayvan modellerinin, hastalığın klinik öncesi dönemini daha iyi yansıttığı sonucuna varılmıştır.<sup>13</sup>

AH ve insülin direncine ilişkin birçok hayvan modeli bulunmaktadır. Bu modeller arasında, AH'nin erken dönemindeki hipokampal bozukluk ve bilişsel azalmaya yol açan homeostatik bozuklukların katkısını en iyi yansıtan model, ailesel *Swedish* mutasyonunu içeren insan APP<sub>695</sub> genini eksprese eden Tg2576 farelerin kullanıldığı modeldir.<sup>14</sup> Tg2576 fare modelinde, klinik öncesi AH'den hafif derecede bilişsel bozulmaya kadar olan süreçteki patolojik değişiklikler araştırılabilmektedir.<sup>15</sup> Öte yandan, Tg2576'nın nörodejenerasyona yol açtığına açıkça gösterilememesine karşın, AH'nin erken evresindeki bilişsel bozuklukla korelasyon gösteren hipokampus sinaps ve hacim kaybına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>16,17</sup> Sonuç olarak, Tg2576 ve ilgili modeller kullanıldığında, hastalığın erken biyolojik belirteçlerinin zamanında belirlenerek, hastalık ilerlemeden gerekli terapötik yaklaşımların yapılabilmesine olanak sağlayabilecek veriler elde edilebilmektedir.

### Aβ ile İlişkili Modeller

AH patojenezinde amiloit proteininin önemi dikkate alındığında, çalışmalarda başlıca amiloit birikimi üzerine odaklanılmıştır. Ailesel APP, AH mutasyonlarının keşfi ile birlikte model çalışmalarında bu mutasyonları içeren transgenlerin aşırı ekspresyonuna yoğunlaşmıştır. Beynin özel bölümlerinde, hücre dışında Aβ oluşmasına yol açan ilk transgenik fare modelinin geliştirilmesinin ardından, amiloit plakların çökmesinin sağlandığı çok sayıda kemirgen modeli başarıyla oluşturulmuştur.<sup>10,18</sup> Mutasyon türleri modellerdeki plak oluşumunu etkilemektedir. Örneğin Aβ'nin N ucundaki mutasyonlar Aβ<sub>40</sub> ve Aβ<sub>42</sub> artışına yol açarken, C ucundaki mutasyonlar Aβ<sub>1-42</sub> artışına yol açmaktadır. Bu modellerin çoğu transgenik APP'yi endojen APP'den daha yüksek düzeyde eksprese etmektedir. Bu transgenik hayvanlar AH'dekine benzer biçimde yaş ile ilişkili amiloit birikimine yol açmaktadırlar.<sup>5,10,12</sup>

### Plaklardan yoksun amiloit patolojisi modelleri

İntranöronal Aβ birikiminin artmasıyla birlikte nöron kaybı olmasına karşın, Aβ birikimine bağlı plakların

oluşmadığı APP<sub>E693D</sub>, APP48, TBA2, TBA42 ve Tg4-42 gibi transgenik fare modelleri bulunmaktadır. Bu modellerde Aβ birikiminin olmamasına karşın, motor koordinasyonun kaybı, uzamsal bellekte bozulma, ataksi ve tremor gibi semptomlar görülebilmektedir.<sup>5</sup>

İlk transgenik sıçan modelleri plak oluşturmasızın, hücre içinde Aβ (hAβ) birikimine yol açmıştır. Bu durum, Aβ düzeylerinin yetersiz oluşuyla depolama sürecini başlatmak için daha yüksek derişimde Aβ'nin gerekli olduğunu düşündürmüştür. Ancak bilişsel bozulmaların, plak oluşumundan bağımsız olarak Aβ oligomerleri ve öbür Aβ türleri ile daha uyumlu olması bu modellerden bazılarında görülen sinaptik işlev bozukluğunu desteklemiştir.<sup>19</sup> Örneğin UKUR25 ve UKUR28 transgenik sıçan türleri ile hipokampusun CA2 ve CA3 bölgeleri ile neokorteksteki piramidal nöronlarda hAβ immüno-reaktif materyal birikimi olduğu görülmüştür. Bu modellerde yapılan çalışmaların sonuçları, hAβ'nin amiloit patolojisinin erken ve plak öncesi sürecinde Tau fosforilasyon kaskadının ilk basamağını tetiklemesi sonucunda, öğrenme bozukluklarına yol açabileceğini düşündürmüştür.<sup>20</sup> Öte yandan, TgAPP<sub>swe</sub> Fischer-344 sıçanların kullanıldığı modellerde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre düşük derişimdeki APP'nin normal öğrenme ve bellek süreçlerinde rol oynarken, yüksek derişimde nörodejenerasyon ve bilişsel bozukluğa yol açtığı öne sürülmüştür.<sup>21</sup>

### Olgun plaklar içeren amiloit patolojisi modelleri

Tek transgenik farelerde, çeşitli insan mutant APP'lerinin aşırı derecede eksprese edildiği PDAPP, APP/Ld, Tg2576, TgCRND8, APP23, tgAPP<sub>ArcSwe</sub>, APP-Au ve APP<sub>E693DD</sub> gibi çok sayıda model geliştirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise tek transgenik fare yerine, AH patolojisini neredeyse tümüyle yansıtabilen bijenik ve çoklu transgenik fare modelleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında, APP ve PS1/PS2, APP ve Tau ya da APP, PS1/2 ve Tau kombinasyonlarını aşırı derecede eksprese eden 2'li (5XFAD, APP<sub>swe</sub>/PS1dE9, APP/PS1, PS2APP ve APP/PS1KI gibi) veya 3'lü (3xTg, 5XFAD/PS19 ve TauPS2APP gibi) transgenik fare modelleri bulunmaktadır. Bu modellerin çoğunda inflamatuvar deği-



şikliklerle birlikte ekstraselüler amiloit plak patolojisinin oluşturulabilmesine karşın, anlamlı derecede nöron kaybı görülememektedir.<sup>5,10</sup>

Amiloit plak oluşması sağlanan ilk model hAPP<sub>695</sub> eksprese eden *Swedish* ve *Swedish/London* mutasyonları taşıyan homozigot çift Tg478/Tg1116 transgenik sıçanlar ile oluşturulmuştur. Bu sıçanlarda artmış APP, A $\beta$ <sub>40</sub> ve A $\beta$ <sub>42</sub> birikimi ve 17-18 aya dek yaygın plak gelişimi görülmüştür. Öte yandan, bu modellerin nörofibriler patoloji ya da nöronal kayıptan yoksun oldukları bildirilmiştir.<sup>22</sup> Plak oluşumuna neden olan diğer modeller tek bir transgen ile oluşturulan McGill-R-Thy1-APP modeli ile son zamanlarda geliştirilen bijenik TgF344-AD sıçan modelidir.<sup>23,24</sup>

### TRANSGENİK OLMAYAN MODELLER

Transgenik olmayan modeller, spontan oluşan modeller veya kimyasal maddeler, zedelenme ya da elektroşok gibi etkenler ile oluşturulan girişimsel modeller olarak gruplandırılmaktadır. Spontan modeller, yaşlanma sonucu oluşan model ile senesens yoluyla oluşan modellerdir. Bu modellerin avantajı, yaşlanmayla ilişkili öğrenme ve bilişsel bozukluklarının mekanizmasının bu modeller ile araştırılabilmesidir. Model oluşturmak için kullanılan kimyasal maddelere örnek olarak streptozotosin (STZ), kolşisin, A $\beta$  protein, alkol ve skopolamin verilebilir. Öte yandan, bu modellerin çalışmaların sonuçlarını etkileyebilecek dezavantajlarının başlıcaları hayvanların türleri ve barındırma koşulları, enjeksiyon veya indüksiyon bölgesi, model protokolü ile uygulanan maddelerin derişimi ve hacmi arasındaki büyük değişkenliklerin olmasıdır.<sup>25</sup>

### A $\beta$ Uygulanması ile Oluşturulan Modeller

Bu modellerdeki genel prensip hayvanın beynine A $\beta$  enjeksiyonudur. Çeşitli A $\beta$  formları akut enjeksiyon ya da kronik infüzyon yoluyla uygulanabilmektedir. En sık intraserebroventriküler ya da intrahipokampal yoldan A $\beta$ <sub>1-40</sub> ve A $\beta$ <sub>1-42</sub> uygulanmaktadır. Kullanılan öbür peptidler ise nörotoksik olup amiloidojenik olmayan fragmanlar olan A $\beta$ <sub>25-35</sub> ile A $\beta$ <sub>1-43</sub>'tür. Bu amiloit fragmanları benzer patolojik fenotip sergilemezler. AH'de görülen histolojik değişikliklerde benzerlik gösterebilir bile bilişsel performanstaki dü-

şüklüğün ölçüldüğü davranışsal testlerin sonuçları yüksek oranda deney protokolüne bağlıdır.<sup>26</sup>

Çeşitli A $\beta$  peptidleri ile değişik maddelerin birlikte uygulanması ile de geliştirilmiş modeller bulunmaktadır. Bunlardan biri ferröz amiloit butionin modelidir. Bu modelde A $\beta$ <sub>1-42</sub>, ferröz sülfat ve butionin sulfoksimin 4 hafta boyunca intraserebroventriküler yoldan ozmotik pompa aracılığıyla uygulanmaktadır. Ferröz sülfat, Fenton tepkimesi yoluyla oksidatif strese yol açtığı için butionin sulfoksimin ise beynin doğal bir antioksidan enzim olan glutatyon sentazı inhibe ettiği için A $\beta$ <sub>1-42</sub> peptidiyle birlikte uygulanmaktadır.<sup>27</sup> Bir başka çok maddeli model ise intraserebroventriküler yoldan A $\beta$ <sub>25-35</sub> fragmanı ile alüminyum klorürün uygulanmasına ek olarak, anterodorsal talamik nükleusa rekombinant insan dönüştürücü faktör [*recombinant transforming growth factor* (rTGF)]- $\beta$ 1'in uygulanması ile oluşturulmaktadır. Alüminyum klorür çözünür A $\beta$ 'den depolanmış A $\beta$  oluşumunu önlerken, rTGF- $\beta$ 1 A $\beta$ 'nin depolanmasını desteklemektedir.<sup>28</sup>

### Streptozotosin ile Oluşturulan Model

STZ ile diyabet hastalığı oluşturulan hayvanlarda, nöronal plastisite ve öğrenmede bozukluk olduğu görülmüştür.<sup>29</sup> Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise STZ uygulanmış diyabetik sıçanlarda, intravenöz yoldan STZ uygulanmasından 4 ay sonra A $\beta$  birikiminin eşlik ettiği frontal lob nörodejenerasyonu, hipokampal atrofi, sinaptik kayıp ve sonuç olarak bilişsel gerileme görüldüğü bildirilmiştir.<sup>30</sup> Bu çalışmalar doğrultusunda, intraserebroventriküler ile intraserebral yoldan STZ uygulanmış ve uygulama yolundan bağımsız biçimde STZ'nin nöroinflamasyon ile bilişsel bozukluklara yol açtığı görülmüştür.<sup>31</sup> STZ'nin intraserebroventriküler yoldan uygulandığı modelde, 1 hafta boyunca düşük doz STZ enjeksiyonu sonucu nöroinflamasyon ortaya çıkarken, 3 ay boyunca sürdürülen uygulama sonucunda paraventricüler bölgede A $\beta$  depolanması ile hipokampusta hiperfosforile Tau oluşumu görülmüştür.<sup>32</sup> Yüksek dozda intraserebroventriküler yoldan STZ uygulaması ise sıçanlarda 4 ve farelerde 6 hafta kadar kısa sürede Tau hiperfosforilasyonuna yol açmıştır.<sup>33,34</sup> Üç hafta süreyle STZ enjeksiyonu yapıldığında ise 3xTg farelerde, görülenden farksız uzamsal bellek ve kısa

dönem bilişsel bozukluklar görülmüştür.<sup>31</sup> Sonuç olarak, intraserebroventriküler yoldan uygulanan STZ'nin yalnızca nöroinflamasyona yol açmakla kalmayıp, Tau ve amiloit patolojisiyle birlikte AH'ye benzeyen bilişsel bozukluğa neden olmasından dolayı, geç başlangıçlı AH modeli için uygun bir seçenek olarak uygulamalarda yerini almıştır.

## DENEYSEL PARKINSON HASTALIĞI MODELLERİ

Dinlenme durumunda tremor, bradikinezi, rijidite ve postüral instabilite ile seyreden ve *substantia nigra*'daki (SN) dopaminerjik nöron kaybı ve SN'nin projeksiyon alanı olan *striatum*'da dopaminerjik nöron kaybı ile ilişkili ilerleyici bir hastalık olan PH, 65 yaş üzeri bireylerde en sık görülen 2. nörodejeneratif bozukluktur. *Nigrostriatal* dopaminerjik nöron kaybıyla belirgin olan bu hastalığın tedavisi bulgulara yönelik olarak yapılmaktadır. PH tanısındaki temel güçlük, hastaların *nigrostriatal* dopaminerjik nöronlarının yarısından çoğu zedelenmeye uğrayana dek tipik motor bulguların görülmemesidir.<sup>35</sup> Ayrıca hastalığın patojenezinde rol alan SN nöronlarının, dejenere olmasının nedeni tam olarak anlaşılamadığı için bu süreci tümüyle önleyen bir tedavi de bulunamamıştır. PH tedavisi için çok az sayıda farmakolojik yaklaşım vardır ki kullanılabilir ilaçlar da ne yazık ki ilerleyen dönemlerde ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle, PH patojeneziyle ilgili çalışmalar yoğun olarak yapılmaktadır. Bu çalışmalarda, uygulanan geç başlangıçlı hastalık modellerlerinin arasında karbonil siyanit m-klorofenilhidrazon, rotenon veya hidrojen peroksida maruz kalma gibi stres paradigmaları veya geç başlangıçlı hastalık fenotiplerini tetiklemek için yeni "yaşlanmaya neden olan araçlar" bulunmaktadır.<sup>36</sup> PH'nin patojenezi ve tedavisine yönelik olarak yapılan araştırmalarda sıklıkla kullanılan deney hayvanlarında oluşturulan modellere ilişkin bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

## TRANSGENİK MODELLER

### a-Sinüklein

PH'li bireylerde Lewy cisimciklerinin ana bileşeni birikmiş a-sinüklein proteinidir. a-Sinüklein geni ailesel PH ile ilişkisi olduğu gösterilen ilk genidir.

A53T, A30P ve E46K olmak üzere 3 değişik otozomal dominant a-sinüklein nokta mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar otozomal dominant geçişli PH'nin seyrek bir türünü oluşturmaktadır.<sup>37</sup> Bununla birlikte, bu modellerde değiştirilmiş nöronal işlev bozukluğu ve a-sinüklein birikimi görülmektedir. Ancak bu mutasyonu içeren modeller, dopaminerjik nörodejenerasyon ya da PH motor bozukluklarını belirgin biçimde yansıtmamaktadırlar.<sup>38</sup>

### Lösinden Zengin Yenilenen Serin/Treonin Kinaz 2

Dardarin ve PARK8 olarak da bilinen lösinden zengin yenilenen serin/treonin kinaz 2 [*leucine-rich repeat kinase 2* (LRRK2)] genindeki mutasyonlar otozomal dominant PH'nin en yaygın nedenini oluşturmaktadır. En yaygın LRRK2 mutasyonları G2019S ile R1441C/G'dir. Bakteriyel yapay kromozom [*bacterial artificial chromosome* (BAC)]-LRRK2 transgenik fare modelleri ile motor bozukluklar ve *striatum*da aksonal patolojiler görülmesine karşın, dopaminerjik nörodejenerasyona neden olma ve a-sinüklein birikimi oluşturma açısından belirgin olarak yetersizliklerle karşılaşmaktadır. Bu modelde, WT LRRK2'nin aşırı miktarda ekspresyonu *striatum*'da dopamin salıverilmesinin artması ve motor hiperaktiviteye yol açarken, G2019S mutasyonuna uğramış proteinin aşırı miktarda ekspresyonu *striatal* içeriğin yaş ile ilişkili olarak azalması ile birlikte dopaminin alınması ve salıverilmesinde azalmaya yol açmaktadır. Bu bulgular, LRRK2'nin dopaminerjik aşırı miktarda rolü olduğunu düşündürmektedir.<sup>39</sup> LRRK2 modelleri PH'nin niteliklerini yansıtmaması açısından yeterli olmamakla birlikte, değişik genetik mutasyonlar ve çevresel etkenler arasındaki etkileşimi anlamak ve PH'deki işlevlerinin arkasındaki mekanizmaları çözmek için kullanışlıdır.<sup>40</sup>

### Fosfataz ve Tensin Homolog Tarafından İndüklenmiş Putatif Kinaz 1

Bir mitokondriyal kinaz olan fosfataz ve tensin homolog tarafından indüklenmiş putatif kinaz 1'i (*Phosphatase and Tensin-Homolog-Induced Kinase 1* (PINK1)) kodlayan gendeki mutasyonlar otozomal resesif PH'nin en sık ikinci türünün ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Mitokondriyal düzeyde ve *nigrostriatal* sinirsel aşırı miktarda bozukluklar ortaya çıkarsa da dopaminerjik nöron sayısı ve *striatal* dopamin dü-

zeylerinde değişiklik görülmemektedir.<sup>37</sup> PINK1 geninin *knock-out* (KO) ya da viral vektör aracılığıyla *knock-down* edilmesi sonucu dopaminerjik nöronlar 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin'ye [*1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine* (MPTP)] daha duyarlı duruma gelmektedir.<sup>41</sup> PINK1 KO farelerde, ancak PINK1 susturulmuş olanlarda değil, oluşturulan *antisense* oligonükleotit modelinde nörodejenerasyonda artış olduğu görülmüştür.<sup>42</sup>

### Parkin

100'den fazla çok sayıda bilinen parkin mutasyonu vardır. Parkin mutasyonları erken başlangıçlı otozomal resesif PH'nin en sık nedenidir (%50'si ailesel, %20'si idiyopattir). PRKN geni tarafından kodlanan parkin bir ubiquitin E3 ligazdır ve bu enzimatik etkinlik kaybının hem ailesel, hem de sporadik PH oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir. PINK1 ile birlikte mitokondri kalite kontrolüne doğrudan katılmaktadır. Bazı PRKN modellerinde dopaminerjik nörotransmisyon ile birlikte mitokondriyal işlev bozukluğu olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, geliştirilen çeşitli parkin KO fare modellerinin hiçbirinde önemli dopaminerjik veya davranışsal anormallik gösterilememiştir.<sup>37</sup>

### MitoPark

MitoPark modelinde, mitokondriyal transkripsiyon faktör A geninin "*dopamine transporter driven-Cre*" farelerde susturulması sonucu dopaminerjik nöronlarda mitokondriyal işlevler bozulmaktadır. SN'de ilerleyici nörodejenerasyonun olduğu bu modelde, *striatum*'da dopamin düzeyinde azalma, motor bozukluklar, a-sinüklein eksik inklüzyonların oluşumu ve anormal mitokondriyal birikimler gözlenmektedir.<sup>43</sup>

### TRANSGENİK OLMAYAN MODELLER

Yerel ya da sistemik nörotoksin uygulanması sonucunda ortaya çıkan dopaminerjik nöronların dejenerasyonundan köken alan birkaç PH modeli bulunmaktadır. Bu modellerde, nörodejenerasyon birkaç gün gibi kısa bir süre içinde oluşmakta ve Lewy cisimcikleri birikmemektedir. Bu modeller, SN'deki dopaminerjik nöronlarda gelişen dejeneratif süreci araştırmak ve semptomatik tedavileri denemek için

en uygun modelleri oluştururlar. İlk keşfedilen madde olan 6-hidroksidopamin (6-OHDA) öncesinde periferik yoldan kimyasal sempatektomi yapmak amacıyla kullanılmışken, günümüzde PH modeli oluşturmak için santral yoldan uygulanmaktadır.<sup>44</sup> MPTP ise bir opioit ilacın sentezindeki başarısızlık sonucu keşfedilmiştir.<sup>45</sup> Tarımsal amaçla kullanılan pestisitlere maruziyetin yol açtığı PH'deki risk artışının belirlenmesi sonucunda bu maddeler de nörotoksin temelli PH modelleri oluşturmak için kullanılmaya başlanmıştır.<sup>46</sup>

### 6-OHDA ile Oluşturulan Model

6-OHDA bir katekolamin analogudur. Endojen olarak insan kaudat nükleusunda dopamin metabolitinin hidroksilasyonu yoluyla oluşur. Kan-beyin engelini geçemediğinden model oluşturmak için doğrudan beyine uygulanır. Monoamin taşıyıcıları aracılığıyla dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlara girer. 6-OHDA mitokondriyal kompleks I'i inhibe ederek ve ROT üretimine yol açarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Beyine enjekte edildiğinde SN *pars compacta* (SNpc), *striatum* ve orta ön beyin demetine etkiyerek tek taraflı PH modellerinin oluşmasını sağlar. Çift taraflı enjeksiyonlar sıklıkla adipsi, afaji, nöbet gelişimi ve mortalitede artmaya neden olur. Sıçanlarda 6-OHDA'nın SNpc'ye enjeksiyonu 24 saat içinde geniş ölçüde dopaminerjik dejenerasyon ve birkaç günde %90 *striatal* dopamin kaybına neden olur. Buna karşın, 6-OHDA'nın *striatum*'a enjeksiyonu *nigrostriatal* nöronlarda 1-3 hafta içinde gerileyen nörodejenerasyona yol açmaktadır.<sup>44</sup>

### MPTP ile Oluşturulan Model

MPTP akut ya da kronik olarak değişik yollardan uygulanabilen yaygın olarak kullanılan bir nörotoksindir.<sup>47</sup> Lipofilik özelliğinden dolayı kan-beyin engelini kolayca aşar ve beyin çeşitli hücrelerinde 1-metil-4-fenilpiridinyum'ya [*1-methyl-4-phenylpyridinium* (MPP<sup>+</sup>)] dönüştürülür. MPP<sup>+</sup> adenosin trifosfat üretimini azaltan mitokondriyal kompleks I'i bloke ederek, oksidatif stresi artırır ve ardından hücre ölümü ile nöroinflamasyona neden olur. Bu etki mekanizması nedeniyle PH'de dopaminerjik nörodejenerasyon, mitokondriyal işlev bozukluğu, oksidatif stres ile nöroinflamasyonun çalışılmasına olanak verir.<sup>48</sup>

MPTP ile fareler ve primatlarda PH modeli oluşturulabiliyorken, sıçanların dirençli olduğu görülmektedir. Fare modelleri güvenilirlik ve erişilebilirlik açısından PH çalışmalarında sıklıkla yeğlenmektedir. Lezyonun derecesi MPTP'nin dozajı, uygulama yolu ve seçilen fare türüne göre değişmektedir.<sup>47</sup>

Akut fare modellerine bir başka seçenek olarak, subakut dozda günlük intraperitoneal yoldan MPTP uygulaması, geciktirilmiş *nigrostriatal* nörodejenerasyon ve ilerleyici özellikte a-sinüklein inklüzyonlarının birikimine yol açmaktadır. Farelerde uzatılmış MPTP maruziyetinin ilerleyici doğası nöroinflamasyon, a-sinüklein inklüzyon patolojisi ve hücre ölümüyle sonuçlanan moleküler mekanizmayı içeren PH'ye benzerlik göstermektedir. Ancak bu modeller, görünür motor bozukluklara neden olmazlar.<sup>48</sup>

#### Pestisitler ve Herbisitler ile Oluşturulan Model

Pestisitler ve herbisitler, PH modellemesinde kullanılan en yeni ve en tartışmalı nörotoksinlerdir. PH'nin olası çevresel nedenleri düşünüldüğünde, üstünde en çok durulan maddeler rotenon, parakuat ve manebdir.<sup>49</sup>

Pestisit modelleri, çevresel etkenlerin PH riskini nasıl etkilediğinin anlaşılması açısından yararlıdır. Rotenon ile parakuatın oksidatif stresi başlatarak, dopaminerjik nörodejenerasyona yol açtığı düşünülmektedir. Rotenon olasılıkla kompleks I'e etki ederken, parakuat hücrel redoks döngüsüne etki etmektedir. Etki mekanizmalarının net olmamasına karşın, rotenon ve parakuat modelleri PH patolojisini oluşturmak ve erişkin kemirgenlerde inflamasyon ile oksidatif stres inhibisyonunu çalışmak için kullanılmaktadırlar. Rotenon sıçan modeli dopaminerjik nörodejenerasyon, a-sinüklein inklüzyonu ve motor bozukluklara neden olduğundan, bir pestisit modeli için güvenilirlik kazanmıştır.<sup>50,51</sup>

Bir herbisit olan parakuat ile bir fungusit olan manebin kombinasyonu ise kemirgenlerde dopaminerjik hücre kaybı, *striatal* dopaminin tükenmesi, a-sinüklein birikimi ve PH'dekine benzeyen motor ve motor olmayan semptomlara yol açmaktadır. Öte yandan, bu kombinasyona verilen yanıt, *outbred* Sprague-Dawley sıçan türleri arasında periferik etkiler ya da genetik değişkenliğin sonucu olarak değişebilmektedir.<sup>52</sup>

## DENEYSEL HUNTINGTON HASTALIĞI MODELLERİ

HH bilişsel, psikiyatrik ve motor bozuklukların bir arada bulunduğu ve kas erimesi ile kilo kaybı gibi periferik etkileri de içinde barındıran fatal ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. HH kalıtsal otozomal dominant bir hastalıktır ve huntingtin geninin (IT-15) 1. ekzonunda bulunan polimorfik CAG dizisinin yinelenmesindeki artış sonucu huntingtin proteininin N terminal bölgesinde poliglutamin yinelenmeleri ortaya çıkmaktadır. Beynin *striatum* bölgesinde bulunan gama-aminobütirik asit (GABA)erjik nöronlar asıl etkilenen nöron grubudur.<sup>53</sup>

HH'deki genetik mutasyonların belirlenmesiyle birlikte, genişletilmiş poliglutamin içeren huntingtin proteinini eksprese eden birçok deneysel model geliştirilmiştir. Modeller *D. melanogaster*'den fare ve maymuna dek birçok hayvan türünü kapsamakla birlikte, fare modeli verimlilik, ekonomi ve girişim kolaylığı gibi parametreler açısından en sık yeğlenen memeli modelidir.<sup>54</sup> HH'nin patojenezini ve tedavisine yönelik olarak yapılan araştırmalarda, sıklıkla kullanılan deney hayvanlarında oluşturulan modellere ilişkin bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

### TRANSGENİK MODELLER

#### R6/2

R6/2 HH'nin ilk ve en sık çalışılan kemirgen modelidir. İnsan 1 kb huntingtin *promoter*'ının kontrolü altında insan huntingtin geninin 1. ekzonunda 144 CAG yinelenmesi ile oluşturulmaktadır. 5-6 hafta içinde gelişen motor bozukluklar sonucu sağkalım, herhangi bir girişim olmaması durumunda 13 haftayı geçmemektedir. R6/2 fareler ölümlerin erken görülmesi ve bulguların şiddeti açısından juvenil HH için uygun bir model olarak kabul görmektedir. Bu farelerde, N-terminal mutant huntingtin geni nükleer inklüzyonlar ve birikimlere yol açtığı görülmesi, HH'li bireylerin ölümden sonra beyinlerinde benzer inklüzyonlar olduğunun keşfedilmesini sağlamıştır. R6/2 fareler birçok yönden insan HH patolojisini yansıtmaya karşın, HH'li olan bireylerin *striatum* ve korteksinde görülen nöronal kayıp, bu farelerde görülmemektedir.<sup>55</sup>



## N171

N-terminal mutant huntingtinin toksik olması çeşitli N-terminal mutant huntingtin parçalarının eksprese edildiği değişik transgenik farelerle de kanıtlanmıştır. Bunlardan biri N171-82Q transgenik farelerdir. Bunlar fare prion *promoter* kontrolü altında poliglutamin bölgesinde 82 glutamin içeren ilk 171 amino asit eksprese eden transgenik farelerdir. Bu transgenik farelerde, ilerleyici nörolojik fenotipler ile sıklıkla 4. ve 6. aylar arasında erken ölümler görülmektedir. Beyinde huntingtin geninin N-terminal mutasyonunun protein birikimine yol açan bir konformasyon değişikliğe neden olduğu görüşüyle uyumlu olarak, N171-82Q farelerin nöronal hücrelerinde yaş ile ilişkili huntingtin birikimi olduğu görülmüştür.<sup>56</sup>

## BACHD VE YAC128

BAC ve YAC fareler insan huntingtin *promoter* ve düzenleyici elementler altında mutant insan *full-length* huntingtin proteini eksprese ederler. En sık kullanılan modeller 97 CAG/CAA karışık yinelemeler içeren BACHD ile 128 CAG saf yinelemeler içeren YAC128'dir. BAC ve YAC modellerinde, ilerleyici motor bozukluklar ile yetişkin başlangıçlı HH'nin bölgesel özgülüğünü bir bakıma yansıtan *striatum* ile kortekse özgü atrofiler görülmüştür. Bu farelerde, glutamerjik sinapslardaki değişikliği düşündüren elektrofizyolojik anormallikler de gözlenmiştir. Ancak YAC128 farelerin tersine BACHD farelerde daha yüksek düzeyde huntingtin proteini eksprese edilirken, birikim daha az olmaktadır. CAG/CAA yinelemelerinin kemirgen beyninde daha kararlı poliglutamin protein oluşumuna neden olması, mutant huntingtin kararlılığı birikim ya da inklüzyon oluşmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.<sup>57</sup>

## Transgenik Olmayan Modeller

HH'nin altında yatan genetik mutasyon aydınlatılmadan önce oluşturulan modeller nörotoksinlerin aracılık ettiği *striatal* lezyon oluşturma temeline dayanmaktaydı. Bu temelin dayanağı, HH'de görülen nörodejenerasyonun birincil bölgesinin *striatum* olması ve *striatum* içine glutamat reseptör agonistlerinin enjeksiyonunun GABAerjik projeksiyon nöronlarında özgül kayba neden olmasıdır. Kullanılan

ilk nörotoksinler ibotenik asit ve kainik asittir. Bu bileşiklerin yerini daha sonra HH'ye benzer biçimde *striatal* internöronlarda göreceli olarak lezyona neden olmayan kinolinik asit (KA) almıştır. Mitokondriyal toksinlerden olan malonat ile 3-nitropropionik asit'in (3-NPA) periferik yoldan uygulanması ile benzer lezyonların görüldüğü HH modeli oluşturulmaktadır. Elektron taşıyıcı zinciri hedefleyerek, hücresel enerjinin tükenmesine neden olan bu toksinlerin uzun süre uygulanması *striatal* internöronların göreceli olarak korunduğu ağırlıklı olarak *striatum*'da görülen bilateral lezyonların oluşumuna yol açmaktadır. Mitokondriyal toksin ile oluşturulan lezyonlar ayrıca kemirgenlerde akut HH modeli oluşturmak için de kullanılmıştır.<sup>58</sup>

HH'nin toksin modelleri, hastalığın motor ve bilişsel semptomlarının altında yatan olayların mekanizmasının eksitotoksinite ve mitokondriyal işlev bozukluğunun yol açtığı hücre ölümü ile ilişkilendirilerek, araştırılacağı çalışmalar için uygundur. Öte yandan, KA ve 3-NPA gibi eksitotoksinler ve mitokondriyal inhibitörlerinin kullanıldığı bu modeller, HH'nin doğal ilerleyişinin üzerinde nöroprotektif ilaç adaylarının etkilerinin araştırılması için yetersiz kalmaktadır.<sup>58,59</sup>

## DENEYSEL AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ HASTALIĞI MODELLERİ

ALS, hem üst hem alt motor nöronlarda görülen ilerleyici dejenerasyonlarla belirgin fatal bir nörodejeneratif hastalıktır. Motor nöron dejenerasyonunun altında yatan kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, histopatolojisinde astrogliyoz, mikrogliyoz, mitokondriyal işlev bozukluğu, aksonal taşınma ve RNA bağlayıcı protein süreçlerinde bozuklukların belirgin olduğu bilinmektedir. Birkaç genetik hayvan modeli hastalığın fizyopatolojisi hakkında olası mekanizmaların aydınlatılması açısından önem taşımaktadır. Fareler ALS modeli için en sık kullanılan hayvan türüdür.<sup>60,61</sup>

En yaygın mutasyonlar süperoksit dizmutaz 1 (SOD1), TAR DNA bağlayıcı protein 43 [*TAR DNA-binding protein* (TDP43)], *fused in sarcoma* ve C9orf72 genlerinde gerçekleşmektedir.<sup>62</sup> Transgenik hayvan modelleri de bu veriler ışığında geliştiril-

mektedir. ALS'nin patojenezi ve tedavisine yönelik olarak yapılan araştırmalarda sıklıkla kullanılan deney hayvanlarında oluşturulan modellere ilişkin bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

## TRANSGENİK MODELLER

### FVB-C9orf72 BAC Fare Modeli

C9orf72 mutasyonları hastalığın gen işlev kaybı, gen işlevi kazanması ya da *dipeptide repeat protein* (DRP) toksisitesiyle ilişkili olup olmadığı henüz netlik kazanmasa da, ALS ile ilişkili en yaygın genetik mutasyondur.<sup>63</sup>

FVB-C9orf72 BAC transgenik fare modeli, paralize neden olması, motor nöron kaybı, bozulmuş nöromusküler kavşak bütünlüğü, RNA odaklarının oluşumu, DRP protein çökmesi ve yaşam süresinin azalması açısından ALS'ye benzer özellikler göstermektedir. Ancak bu model genetik açıdan tamamlanmamış penetrans içermekte, tam penetrant dışı farelerde ise hastalık erken gelişmekte ve yaşam süresi yaklaşık 6 ay sürmektedir. Bu fenotip, erkek penetrant farelerde görülmemektedir.<sup>64,65</sup>

### SOD1-G93A Fare Modeli

SOD1 ailesel ALS ile ilişkili bulunan ilk genidir. Fare modellerinde en sık kullanılan ALS modeli G93A mutasyonu içeren insan SOD1 protein ekspresyonundan köken alan modeldir. mSOD1 modeli ALS'nin hücresele olmayan otonomik doğası gibi hastalık patojenezi boyunca varsayılan hücresele işlev bozukluğunu açıklamada etkili olmaktadır. Bu modelde, yaşamın ilk 5 ayı içinde paraliz ve ölüme sonuçlanan motor nöronların hızlı dejenerasyonu görülmektedir.<sup>66</sup> Bu olumlu yönleriyle birlikte, bilinmesi gereken önemli durumlar da vardır. mSOD1 fare modelinin, hastalığın şiddetini doğrudan etkileyebilecek modelin kopya numarasını kendiliğinden silme yatkınlığı vardır. Bu özellik her hayvanda kopya numarası sayılamayan çalışmalarda akıl karıştırıcı bir etken olarak rol oynamaktadır. İnsan yabanıl türdeki SOD1 geninin, aşırı ekspresyonu farelerde aksonopatiye neden olurken, bu durum patolojinin itici gücü olan mutasyonun rolünü sınırlandırmaktadır.<sup>67</sup> Bu modelde, üst motor nöron bozuklukları olmamasına karşın, SOD1-G93A fare modeli öbür modellerle karşılaştırıldığında en güçlü yüz (görünüş) geçerliliği göstermektedir.

### TDP43-Q331K Fare Modeli

TDP43 bir nükleer protein olmakla birlikte, ALS hastalarının çoğunda ubiquitinlenmiş inklüzyonlar biçiminde sitoplazmada birikmektedir. TDP-43'ün işlevinin artışı ya da işlev kaybının RNA sürecinde farklı etkilerinin olduğu ve her 2 durumun da patolojiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. TDP-43 modelinde bir mutasyon, ALS hastalarının birçoğundaki patolojiyi daha iyi gösterebilmektedir.<sup>61</sup> İnsan yabanıl tür TDP-43 modeli ile dejeneratif bir fenotip oluşturulamadığından, bu modelin öbür fare modellerine göre daha çok avantajı bulunmaktadır.<sup>68</sup> Günümüze kadar yaklaşık 20 kadar değişik TDP-43 fare modeli geliştirilmiştir.<sup>62</sup> İnsan mutant TDP43'ün düşük düzeyde aşırı eksprese edildiği, TDP43-Q331K fare modeli kullanılarak ilerleyici motor işlev bozukluğu, kas atrofisi, azalmış nöromusküler kavşak bütünlüğü ve motor nöron dejenerasyonu gibi ALS'nin fenotipik özelliklerini gösteren bir model oluşturulabilmektedir. Ancak TDP-43 fare modeli geliştirirken, karşılaşılabilecek *promoter* veya diyet ile ilişkili etkenlerin yanı sıra, mutant gen ekspresyonuna toleran olma gibi birçok engel ile karşılaşılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, bu model kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçlarının özellikle türe bağlı olarak değişkenlik gösterebilmesi önemli bir sorun olarak görülmektedir.<sup>68</sup>

## TRANSGENİK OLMAYAN MODELLER

Yapılan literatür taramasında, transgenik olmayan model kapsamında çevresel etken olarak değerlendirilebilecek yalnızca bir madde ile oluşturulan modele rastlanmıştır. Bu modelle, ilişkili madde sikat bitkisinin tohumlarından elde edilen bir sterol türeві olan  $\beta$ -sitosterol- $\beta$ -d-glukozit'dir (BSSG).<sup>69</sup>

### BSSG ile Oluşturulan Fare Modeli

Sikat tohumu tüketimi epidemiyolojik açıdan ALS'nin başlıca bileşeni olduğu ALS-parkinsonizm demans kompleks spektrumu ile bağlantılıdır. BSSG sikat bitkisinde yüksek düzeylerde bulunan bir bitkisel sterol olan BSSG, sikat ununun en toksik bileşenlerinden biridir. BSSG'nin diyet ile uygulanması ile sporadik ALS fare modeli geliştirilmiştir. Model insanlarda görülen hastalığın birçok yönünü hem fenotipik, hem de patolojik açılardan taklit etmektedir.<sup>69</sup>

## SONUÇ

Klinik öncesi ve klinik araştırmalar arasındaki uyum eksikliği, üzerinde düşünülmesi gereken en önemli konudur. Dolayısıyla, hayvanlarda oluşturulan AH, PH, HH ve ALS modellerinin hangi yönlerinin insanlardaki klinik durumu yansıtacağı konusunda düşünce birliğine varılması gerekmektedir. Ayrıca özellikle klinik öncesi araştırmaların tasarlanması ve yorumlanması aşamalarında, etkisi artırılacak olan madde ile tedaviye başlama zamanının yanı sıra, hastalığın başlangıcı veya ilerleyişinin değişip değişmediği göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>70</sup> Nöroinflamatuvar hastalıklar, hem patolojik hem de davranışsal bozukluklarla kendilerini gösterdiklerinden, hayvan modelleri bu karmaşık senaryonun yalnızca bir bölümünü açıklayabilmektedir. Bununla birlikte, hayvan modelleri nöroinflamatuvar hastalıkların fizyopatolojisinin anlaşılmasının yanı sıra, hastalık bulguları üzerinde potansiyel ilaç adaylarının oluşturdukları etkilerin ve etki mekanizmalarının araştırabilmesi açısından yapılan çalışmalara belirgin katkılar sağlayabilmektedir. Belli bir zaman noktasında, tek bir modele dayanan bulgular konusunda ise çok daha dikkatli olunması gerekmektedir. Bunun yerine, belirli bir girişimin potansiyeli ve sınırlamalarını anlayabilmek için birden çok sayıda modelde daha kapsamlı klinik öncesi çalışmalar yapılmalıdır. Sonuç olarak, oldukça karmaşık fizyopatolojisi olan

nöroinflamatuvar hastalıkları tümüyle yansıtan bir deneysel model olmasa da bazı modellerde, belirli açılardan hastalık semptomları oluşturulabilmektedir. Sunulan bilgiler ışığında, klinik öncesi yapılan araştırmalardan elde edilen verilerin, klinik araştırmalara daha iyi aktarılmasını sağlayabilmek amacıyla nöroinflamatuvar hastalıkların insanlardaki klinik durumunu en iyi derecede yansıtabilecek uygun deneysel modelin seçimi oldukça önemlidir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Ömer Bahçeli, Şefika Pınar Şenol, Bahar Tunçtan; **Tasarım:** Ömer Bahçeli, Şefika Pınar Şenol; **Denetleme/Danışmanlık:** Bahar Tunçtan; **Makalenin Yazımı:** Ömer Bahçeli, Şefika Pınar Şenol, Bahar Tunçtan; **Eleştirel İnceleme:** Bahar Tunçtan.

## KAYNAKLAR

- DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 2(Suppl 2):136-53. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Carson MJ, Thrash JC, Walter B. The cellular response in neuroinflammation: The role of leukocytes, microglia and astrocytes in neuronal death and survival. *Clin Neurosci Res.* 2006;6(5):237-45. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ray WJ, Buggia-Prevot V. Novel Targets for Alzheimer's Disease: A View Beyond Amyloid. *Annu Rev Med.* 2021;72:15-28. [Crossref] [PubMed]
- Viola KL, Klein WL. Amyloid  $\beta$  oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol.* 2015;129(2):183-206. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wirhth O, Zampar S. Neuron Loss in Alzheimer's Disease: Translation in Transgenic Mouse Models. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8144. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wu Z, Yu J, Zhu A, Nakanishi H. Nutrients, Microglia Aging, and Brain Aging. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:7498528. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gong Y, Meyer EM, Meyers CA, Klein RL, King MA, Hughes JA. Memory-related deficits following selective hippocampal expression of Swedish mutation amyloid precursor protein in the rat. *Exp Neurol.* 2006;200(2):371-7. [Crossref] [PubMed]
- Lawlor PA, Bland RJ, Das P, Price RW, Holloway V, Smithson L, et al. Novel rat Alzheimer's disease models based on AAV-mediated gene transfer to selectively increase hippocampal Abeta levels. *Mol Neurodegener.* 2007;2:11. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jaworski T, Dewachter I, Lechat B, Croes S, Termont A, Demedts D, et al. AAV-tau mediates pyramidal neurodegeneration by cell-cycle re-entry without neurofibrillary tangle formation in wild-type mice. *PLoS One.* 2009;4(10):e7280. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Drummond E, Wisniewski T. Alzheimer's disease: experimental models and reality. *Acta Neuropathol.* 2017;133(2):155-75. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chong FP, Ng KY, Koh RY, Chye SM. Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38(5):965-80. [Crossref] [PubMed]

12. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016;8(6):595-608. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Ferretti MT, Partridge V, Leon WC, Canneva F, Allard S, Arvanitis DN, et al. Transgenic mice as a model of pre-clinical Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8(1):4-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, et al. Correlative memory deficits, A $\beta$  elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science.* 1996;274(5284):99-102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Dineley KT, Jahrling JB, Denner L. Insulin resistance in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2014;72 Pt A:92-103. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Castillo-Carranza DL, Sengupta U, Guerrero-Mu-oz MJ, Lasagna-Reeves CA, Gerson JE, Singh G, et al. Passive immunization with Tau oligomer monoclonal antibody reverses tauopathy phenotypes without affecting hyperphosphorylated neurofibrillary tangles. *J Neurosci.* 2014;34(12):4260-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Hoefer M, Allison SC, Schauer GF, Neuhaus JM, Hall J, Dang JN, et al. Fear conditioning in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Brain.* 2008;131(Pt 6):1646-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature.* 1995;373(6514):523-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Do Carmo S, Cuello AC. Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. *Mol Neurodegener.* 2013;8:37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Echeverria V, Ducatenzeiler A, Dowd E, Jänne J, Grant SM, Szyf M, et al. Altered mitogen-activated protein kinase signaling, tau hyperphosphorylation and mild spatial learning dysfunction in transgenic rats expressing the beta-amyloid peptide intracellularly in hippocampal and cortical neurons. *Neuroscience.* 2004;129(3):583-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Ruiz-Opazo N, Kosik KS, Lopez LV, Bagamasbad P, Ponce LR, Herrera VL. Attenuated hippocampus-dependent learning and memory decline in transgenic TgAPP<sup>swe</sup> Fischer-344 rats. *Mol Med.* 2004;10(1-6):36-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Flood DG, Lin YG, Lang DM, Trusko SP, Hirsch JD, Savage MJ, et al. A transgenic rat model of Alzheimer's disease with extracellular A $\beta$  deposition. *Neurobiol Aging.* 2009;30(7):1078-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Leon WC, Canneva F, Partridge V, Allard S, Ferretti MT, DeWilde A, et al. A novel transgenic rat model with a full Alzheimer's-like amyloid pathology displays pre-plaque intracellular amyloid-beta-associated cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(1):113-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Cohen RM, Rezai-Zadeh K, Weitz TM, Rentsendorj A, Gate D, Spivak I, et al. A transgenic Alzheimer rat with plaques, tau pathology, behavioral impairment, oligomeric A $\beta$ , and frank neuronal loss. *J Neurosci.* 2013;33(15):6245-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Kumar A, Aggarwal A, Singh A, Naidu PS. Animal Models in Drug Discovery of Alzheimer's Disease: A Mini Review. *EC Pharmacol Toxicol.* 2016;60-79. [[PMC](#)]
26. Sadigh-Eteghad S, Sabermarouf B, Majdi A, Talebi M, Farhoudi M, Mahmoudi J. Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. *Med Princ Pract.* 2015;24(1):1-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Lecanu L, Greeson J, Papadopoulos V. Beta-amyloid and oxidative stress jointly induce neuronal death, amyloid deposits, gliosis, and memory impairment in the rat brain. *Pharmacology.* 2006;76(1):19-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Xiaoguang W, Jianjun C, Qinying C, Hui Z, Lukun Y, Yazhen S. Establishment of a Valuable Mimic of Alzheimer's Disease in Rat Animal Model by Intracerebroventricular Injection of Compositated Amyloid Beta Protein. *J Vis Exp.* 2018;(137):56157. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Stranahan AM, Arumugam TV, Cutler RG, Lee K, Egan JM, Mattson MP. Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci.* 2008;11(3):309-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Wang JQ, Yin J, Song YF, Zhang L, Ren YX, Wang DG, et al. Brain aging and AD-like pathology in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes Res.* 2014;2014:796840. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Chen Y, Liang Z, Blanchard J, Dai CL, Sun S, Lee MH, et al. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). *Mol Neurobiol.* 2013;47(2):711-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Kraska A, Santin MD, Dorieux O, Joseph-Mathurin N, Bourrin E, Petit F, et al. In vivo cross-sectional characterization of cerebral alterations induced by intracerebroventricular administration of streptozotocin. *PLoS One.* 2012;7(9):e46196. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Liu P, Zou LB, Wang LH, Jiao Q, Chi TY, Ji XF, et al. Xanthoceraside attenuates tau hyperphosphorylation and cognitive deficits in intracerebroventricular-streptozotocin injected rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(2):345-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Zhang H, Lin A, Gong P, Chen Y, Ye RD, Qian F, et al. The Chemokine-like Receptor 1 Deficiency Improves Cognitive Deficits of AD Mice and Attenuates Tau Hyperphosphorylation via Regulating Tau Seeding. *J Neurosci.* 2020;40(36):6991-7007. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Nolan YM, Sullivan AM, Toulouse A. Parkinson's disease in the nuclear age of neuroinflammation. *Trends Mol Med.* 2013;19(3):187-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Vera E, Studer L. When rejuvenation is a problem: challenges of modeling late-onset neurodegenerative disease. *Development.* 2015;142(18):3085-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Blandini F, Armentero MT. Animal models of Parkinson's disease. *FEBS J.* 2012;279(7):1156-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Gubellini P, Kachidian P. Animal models of Parkinson's disease: An updated overview. *Rev Neurol (Paris).* 2015;171(11):750-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Lee BD, Shin JH, VanKampen J, Petrucelli L, West AB, Ko HS, et al. Inhibitors of leucine-rich repeat kinase-2 protect against models of Parkinson's disease. *Nat Med.* 2010;16(9):998-1000. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Dawson TM, Ko HS, Dawson VL. Genetic animal models of Parkinson's disease. *Neuron.* 2010;66(5):646-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Haque ME, Mount MP, Safarpour F, Abdel-Messih E, Callaghan S, Mazerolle C, et al. Inactivation of Pink1 gene in vivo sensitizes dopamine-producing neurons to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and can be rescued by autosomal recessive Parkinson disease genes, Parkin or DJ-1. *J Biol Chem.* 2012;287(27):23162-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Oliveras-Salvá M, Macchi F, Coessens V, Deleersnijder A, Gérard M, Van der Perren A, et al. Alpha-synuclein-induced neurodegeneration is exacerbated in PINK1 knockout mice. *Neurobiol Aging.* 2014;35(11):2625-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Pickrell AM, Pinto M, Moraes CT. Mouse models of Parkinson's disease associated with mitochondrial dysfunction. *Mol Cell Neurosci.* 2013;55:87-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Bové J, Perier C. Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2012;211:51-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Langston JW. The MPTP Story. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(s1):S11-S19. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol.* 2009;169(8):919-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]



47. Jackson-Lewis V, Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nat Protoc.* 2007;2(1):141-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Zhang QS, Heng Y, Mou Z, Huang JY, Yuan YH, Chen NH. Reassessment of subacute MPTP-treated mice as animal model of Parkinson's disease. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(10):1317-1328. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Kamei F. Epidemiology. Paths from pesticides to Parkinson's. *Science.* 2013;341(6147):722-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Cannon JR, Tapias V, Na HM, Honick AS, Drollet RE, Greenamyre JT. A highly reproducible rotenone model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2009;34(2):279-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Uversky VN. Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease: understanding the role of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. *Cell Tissue Res.* 2004;318(1):225-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Tinakoua A, Bouabid S, Faggiani E, De Deurwaerdere P, Lakhdar-Ghazal N, Benazzouz A. The impact of combined administration of paraquat and maneb on motor and non-motor functions in the rat. *Neuroscience.* 2015;311:118-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Ersoy N, Başak AN. Huntington hastalığı'nın moleküler biyolojisi [Molecular biology of Huntington's disease]. *Turk J Neurol.* 2005;11(1):27-44 [[PMC](#)]
54. Menalled LB, Chesselet MF. Mouse models of Huntington's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23(1):32-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Tang B, Seredenina T, Coppola G, Kuhn A, Geschwind DH, Luthi-Carter R, et al Gene expression profiling of R6/2 transgenic mice with different CAG repeat lengths reveals genes associated with disease onset and progression in Huntington's disease. *Neurobiol Dis.* 2011;42(3):459-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Schilling G, Becher MW, Sharp AH, Jinnah HA, Duan K, Kotzuc JA, et al. Intracellular inclusions and neuritic aggregates in transgenic mice expressing a mutant N-terminal fragment of huntingtin. *Hum Mol Genet.* 1999;8(3):397-407. Erratum in: *Hum Mol Genet* 1999;8(5):943. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Chang R, Liu X, Li S, Li XJ. Transgenic animal models for study of the pathogenesis of Huntington's disease and therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2179-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Pouladi MA, Morton AJ, Hayden MR. Choosing an animal model for the study of Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(10):708-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Tsunemi T, Ashe TD, Morrison BE, Soriano KR, Au J, Roque RA, et al. PGC-1 $\alpha$  rescues Huntington's disease proteotoxicity by preventing oxidative stress and promoting TFEB function. *Sci Transl Med.* 2012;4(142):142ra97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(11):617-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Taylor JP, Brown RH Jr, Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature.* 2016;539(7628):197-206. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Lutz C. Mouse models of ALS: Past, present and future. *Brain Res.* 2018;1693(Pt A):1-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Saberi S, Stauffer JE, Schulte DJ, Ravits J. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants. *Neurol Clin.* 2015;33(4):855-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Mackenzie IR, Frick P, Grässer FA, Gendron TF, Petrucelli L, Cashman NR, et al. Quantitative analysis and clinico-pathological correlations of different dipeptide repeat protein pathologies in C9ORF72 mutation carriers. *Acta Neuropathol.* 2015;130(6):845-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. 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(3):521-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Phillips T, Rothstein JD. Rodent Models of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Curr Protoc Pharmacol.* 2015;69:5.67.1-5.67.21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. 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(7-8):420-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Morrice JR, Gregory-Evans CY, Shaw CA. Animal models of amyotrophic lateral sclerosis: A comparison of model validity. *Neural Regen Res.* 2018;13(12):2050-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Tabata RC, Wilson JM, Ly P, Zwieggers P, Kwok D, Van Kampen JM, et al. Chronic exposure to dietary sterol glucosides is neurotoxic to motor neurons and induces an ALS-PDC phenotype. *Neuromolecular Med.* 2008;10(1):24-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
70. Dawson TM, Golde TE, Lagier-Tourenne C. Animal models of neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci.* 2018;21(10):1370-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]