

Alzheimer Hastalığı İn Vivo Modelleri: Geleneksel Derleme

Alzheimer's Disease In Vivo Models: A Traditional Review

¹ Sena TÜTÜNCÜ^a, ² Hülya TEZEL^b, ³ Aylin BALCI ÖZYURT^b, ⁴ Anıl YİRÜN^b, ⁵ Terken BAYDAR^b,
⁶ Pinar ERKEKOĞLU^b

^aTOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği, Ankara, Türkiye

^bHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

ÖZET Nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Alzheimer hastalığı (AH), günümüzde yaygın olarak görülen ve hafıza kaybı, bilişsel işlevlerde bozulma ve ilerleyen zamanlarda günlük aktiviteleri yerine getirememeye kendini gösteren bir demans türüdür. Sadece palyatif tedavisi olan bu hastalıkta, beyinde kademeli olarak artan ve geri dönüşümü olmayan bir hasar meydana gelmektedir. Bu hastalığın etiolojini araştırmak için son yıllarda çok sayıda in vitro ve in vivo model geliştirilmektedir. Araştırmacılar, hayvan modelleri ile AH'nin lezyonlarını, semptomlarını veya nedenlerini taklit etmeye çalışmaktadır. AH üzerine yapılan araştırmalarda, hayvan kullanmanın çeşitli avantajları bulunmaktadır. AH hayvan modelleri geliştirilirken, hastalıkta "amiloid plak" ve "nörofibriler yumakların" birikimi olduğu için "β-amiloid" ve "Tau proteini" modelleri üzerine odaklanılmıştır. Bu farklı modeller, araştırmacıların manipülasyon yeteneklerini artırabilmektedir. Ayrıca deney hayvanlarının yaşam süresi kısa olduğu için modeli oluşturmak ve sonuçlarını görmek hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir ve kararlı laboratuvar koşulları, çevresel ve fizyolojik etmenlerin etkisini azaltmaktadır. Hayvanlardaki fizyolojik değişiklikler de daha yakından izlenebilmektedir. Ancak bu modeller, AH'nin temel özelliklerini ortaya çıkarsa da hiçbiri insan beyninde gözlenen patolojik özellikleri tam olarak taklit etmemektedir. Geliştirilen AH modelleri, genel olarak "transgenik" ve "transgenik olmayan" hayvanlar üzerinde yapılmaktadır. Transgenik hayvan modeli olarak, çalışmaların büyük bir kısmında fareler kullanılmaktadır. Bu geleneksel derlemede, AH araştırmalarında kullanılan in vivo modelleri olan Tg2576, APP23, PDAPP, PSEN1, JNPL3 ve TAPP fare modelleri hakkında güncel bilgiler özetlenmiş ve bu modellerin üstünlükleri ve dezavantajları tartışılmıştır.

ABSTRACT Alzheimer's disease (AD), a neurodegenerative disease, is a common dementia that presents itself with memory loss, deterioration in cognitive functions and inability to perform daily activities in the future. In this disease, which has only palliative treatment, gradual increase and irreversible damage in the brain occurs. Numerous in vitro and in vivo models have been developed in recent years to investigate the etiology of the disease. Researchers are trying to mimic the lesions, symptoms or causes of AD with animal models. There are several advantages of using animals in research on AD. Animal models of AD have focused on "β-amyloid" and "Tau protein" models because of the accumulation of "amyloid plaque" and "neurofibrillary tangles" in the disease. These different models can increase manipulation abilities of researchers. In addition, since life span of experimental animals is short, creating the model and seeing the results can be faster and under stable laboratory conditions, effects of environmental and physiological factors can be reduced. Physiological changes in animals can also be monitored more closely. However, although these models reveal basic features of AD, none of them fully mimic the pathological features observed in the human brain. Developed AD models are generally performed on "transgenic" and "non-transgenic" animals. Mice are used in the majority of transgenic animal models. In this traditional review, up-to-date information about Tg2576, APP23, PDAPP, PSEN1, JNPL3 and TAPP mouse models, which are in vivo models used in AD research, are compiled and advantages and disadvantages of these models are discussed.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı; hayvan modelleri; Tau; amiloid beta; nörofibriler yumak

Keywords: Alzheimer's disease; animal models; Tau; amyloid beta; neurofibrillary tangle

Demansın en yaygın şekli olan Alzheimer hastalığı (AH), ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AH'nin günümüzde az sayıda palyatif tedavisi vardır.¹ 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından, dünya genelinde yaklaşık 50 milyon insanın demans

tanısı aldığı belirtilmiştir. Bu sayının %60-70'inin ise AH olduğu belirlenmiştir. Her geçen yıl bu sayının arttığı bildirilmiştir.² AH'nin yaklaşık 2/3'ünü kadınlar oluşturmaktadır. Transgenik hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler, gonadal hormonların AH

Correspondence: Pinar ERKEKOĞLU

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği, Ankara, Türkiye

E-mail: erkekp@hacettepe.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 08 Apr 2022

Received in revised form: 13 Dec 2022

Accepted: 17 Jan 2023

Available online: 23 Jan 2023

2630-5569 / Copyright © 2023 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/>).

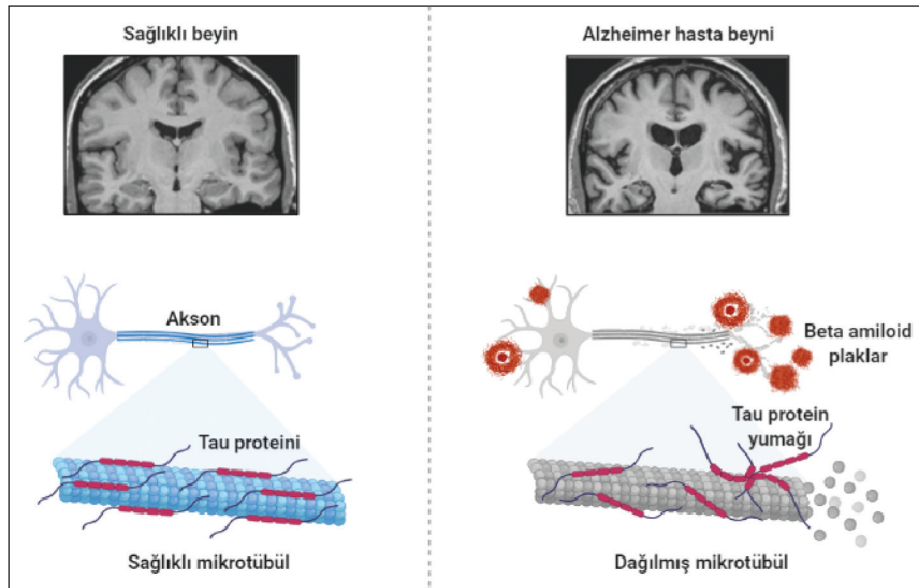
patogenezini etkilediğini göstermiştir. Beyin üzerinde koruyucu etkisi olduğu bilinen östrojen hormonu düzeylerinin menopoz döneminde azalmasının, kısmen beyin metabolizmasında grlen eksikliklere yol açabileceği ifade edilmiştir. AH'nin kadınlarda daha yüksek oranlarda görülmesinin nedenlerinden birinin de östrojen düzeylerinin yaşla birlikte azalması olabileceği belirtilmektedir.³

AH için ilaç geliştirme çalışmalarında kemirici modellerinin uygun modeller olduğu farklı araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür. AH zerine yapılan araştırmalarda, insan dokusu yerine hayvan dokusu kullanmanın birçok avantajı vardır. Öncelikle farklı AH modelleri oluşturularak araştırmacının manipülasyon yeteneğini artırabilir. Ayrıca deney hayvanlarının yaşam süresi kısa olduğu için modeli oluşturmak ve sonuçlarını görmek hızlı bir şekilde gerçekleşebilir. Kararlı laboratuvar koşulları, vresel ve fizyolojik etmenlerin etkisini azaltmaktadır ve böylece hayvanlardaki fizyolojik değişiklikler daha yakından izlenebilmektedir.^{4,5} Bu modellerle AH'de beyinde grlen patolojik durumun ötanazi sonrası belirlenmesi ve değerlendirilmesi kolaydır. Ancak hayvanlarda geliştirilen AH modelleriyle insanlarda hastalık sonucu grlen demansın tüm belirtilerinin değerlendirilmesi güçtür.

Bu geleneksel derleme makalesinde, AH'nin belirtileri ve farklı in vivo AH hayvan modellerinden söz edilecektir. “ β -amiloid modelleri” ve “Tau protein modelleri” hakkında bilgi verilecek ve bu modellerin olası avantaj ve dezavantajlarından bahsedilecektir.

ALZHEİMER HASTALIĞI İN VİVO MODELLERİNE GENEL BAKIş

AH'nin önemli belirtileri; dil becerilerinde bozulma, muhakeme ve problem zme becerisinde bozulma gibi bilişsel gerilemelerdir. Hastalığın en yaygın ve ilk olarak grlen belirtisi ise hafıza kaybıdır.⁶ AH patogenezini hücre dışı senil plaklar ve “nörofibriler yumakların [neurofibrillary tangles (NFT)]” oluşmaları ile karakterizedir. Yumaklar, Tau proteinin anormal fosforilasyonu ile meydana gelmektedir.⁷ Sağlıklı bir beyindeki nöronun yapısı ve AH'ye sahip bir beyindeki nöronda meydana gelen plaklar ve yumaklar **şekil 1**'de gösterilmektedir. Amiloid prekrsr proteinin (APP) bir parçası olan β -amiloid peptit, senil plakların ana bileşenidir ve bu plakların sayısı ile demans şiddeti arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle plakların hastalığın patogenezinde önemli bir rolü vardır.^{8,9} Plak oluşumu önce bazal neokortekste gerçekleşir. Ardından hipokam-



şEKİL 1: Sağlıklı beyindeki ve AH beyindeki nöronların karşılaştırılması.

AH: Alzheimer hastalığı.

pal formasyona ve bitişik kortikal alanlara yayılır.¹⁰ Bu konudaki en yaygın hipotez, nöririk plakların önceki yaygın plaktan geliştiği şeklinde-dir.¹¹ APP, presenilin (PSEN) 1 (*PSEN1*) veya 2 (*PSEN2*) genlerindeki mutasyonlar ailesel AH'ye [familial AH (fAH)] yol açmaktadır.¹² Ayrıca hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında, sinaptik disfonksiyonlar ve nöral kayıpların da AH'nin nöropatolojisindeki ayırt edici özellikler olduğu belirtilmiştir.¹³

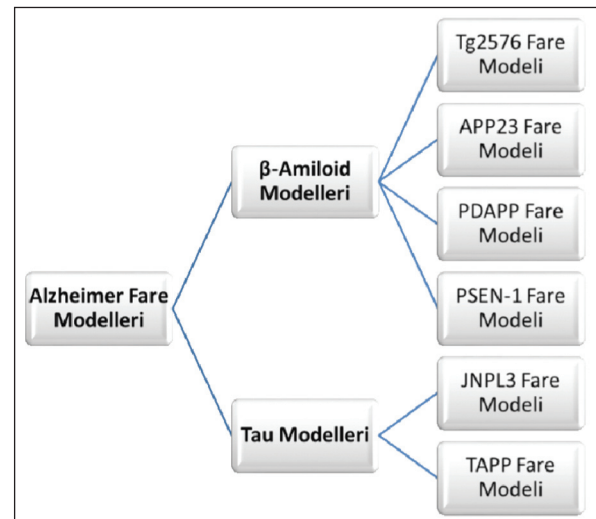
AH olgularının sadece %1-2'si ailesel erken başlangıçlı tip iken, geri kalanı sporadik geç başlangıçlı tiptir. Sporadik AH'nin etiyo-lojisi bilinmemektedir. Bu nedenle oluşturulan birçok transgenik hayvan modeli, hastalığın ailesel formu ile ilişkilidir; tek veya çoklu genetik mutasyonlar oluşturularak model ortaya konmuştur.¹⁴ Ailesel erken başlangıçlı tip AH, PSEN1 ve PSEN2 veya APP mutasyonları nedeniyle meydana gelir ve bu mutasyonlar amiloid beta (A β) 42 (A β 42) veya A β 42/A β 40 oranında artışa neden olur.¹⁵ Beyindeki senil plaklarda, distrofik nörirlerde ve sinaptik terminallerde A β birikimi görölmektedir.¹⁶

AH'nin modellenmesi oldukça zordur. Son dönemlerde farklı modelleme çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Ancak AH patofizyolojisinin anlaşılabilmesinde büyük rol oynayan bu modellerin hiçbiri, insanda AH'de görölen beynin nöropatolojisini bütünüyle yansıtamamaktadır. AH olgularının büyük çoğunluğu sporadik tiptedir ve altında yatan nedenler tam olarak tanımlanamamıştır. AH; A β ve NFT'lerin birikimi ve nöropatolojik olarak sinaptik kayıplarla kendini gösterir. Hastalığın ortaya çıkmasında oksidatif hasar, inflamasyon ve nöral ölüm etkin olabilir. Ancak hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir.¹⁷ fAH ve sporadik AH, özellikle nöropatolojik ve klinik fenotip açasından genellikle birbirinden ayırt edilememektedir. Bu 2 tip arasındaki en büyük fark başlangıç yaşıdır.¹⁸ İdiyopatik AH'nin spesifik nedenleri bilinmemekle birlikte, son 20 yılda yapılan genetik ve patolojik gözlemlerin büyük çoğunluğu, başlangıçtaki ve kritik bir A β birikiminin, bunun patogene-zinde kilit bir başlatıcı faktör olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hayvan modellerinin temeli, hastalığın ilerlemesindeki olayların oldukça benzer olduğu mantığıyla fAH ile ilişkili genetik mutasyon-

ların oluşturulması prensibine dayanmaktadır.¹⁷ fAH'de İsveç ve Indiana mutasyonları ile aynı *hAPP* geni göröür. Hasta, amiloid patolojisi ve zamanla ilerleyici davranış değişikliklerini geliştirir. Hastada Tau hiperfosforilasyonu göröür.¹⁹⁻²⁴ Tek başına görölen İsveç mutasyonu veya Indiana mutasyonu ekspresyonu nörojenezi azaltırken, hem İsveç hem de Indiana mutasyonlarının bir arada ekspresyonu nörojenezi artırır.²⁵⁻²⁷ Söz konusu bu artış, her iki transgenin ekspresyonu ile üretilen farklı APP/A β oranından kaynaklanmaktadır.²¹

Patolojik mutasyonların keşfiyle son yıllarda fAH ile bağlantılı bir veya daha fazla mutasyon içeren transgenik fare modelleri oluşturulmuştur. Bu modeller, AH patogene-zinde APP, A β ve amiloid patolojisini incelemek için kullanılmaktadır.¹³ Fareler ve sıçanlar küçük boyutlarından, yüksek doğum oranlarından, kısa üreme döngülerinden, bakımlarının kolay olmasından ve düşük maliyetlerinden dolayı deneysel modellerde en sık tercih edilen deney hayvanlarıdır.²⁸ AH araştırmalarında kullanılan fare modelleri şekil 2'de yer almaktadır.

AH'de kullanılan modeller "β-amiloid modelleri" ve "Tau modelleri" olarak 2 alt sınıf altında toplanmaktadır. Bu modellerde kullanılan farelerin, modellerde aşırı ifade edilen gen(ler), ilgili promotör bölgeler, amiloid plak oluşumunun varlığı, NFT oluşumu, nöronal ve sinaptik kayıp olup olmadığı ve gliyozis durumu Tablo 1'de özetlenmiştir.



şEKİL 2: Alzheimer hastalığında kullanılan fare modelleri.

TABLO 1: Alzheimer hastalığı patolojisinde kullanılan transgenik fare modelleri.

Transgenik fare	Aşırı eksprese edilen gen(ler)	Promotör	Amiloid plak	NFT	Nöronal kayıp	Gliyozis	Sinaptik kayıp	Kaynaklar
Tg2576	APP695 (İsveç mutasyonu)	Hamster PrP	9-11 ay	Yok	Yok veya sınırlı sayıda	Mikroglial dansitede artış	4,5 aya kadar dendritik hücre iskeleti kaybı	31,32
APP23	APP751 (İsveç mutasyonu)	Fare Thy-1	6 ay	Yok	14-18 aylık farelerde %14-28 nöronal kayıp	Yoğun amiloid plakların yakınında aktive edilmiş mikroglia	Yok	36-38
PDAPP	APP695, 751, 770, V717F mutasyonu	PDGF-β	6-9 ay	Yok	Yok	GFAP-pozitif astrositler ve plaklarla ilişkili aktive edilmiş mikroglia	Sinaptik ve dendritik dansitede azalma	27,41
JNPL3	4RON MIPT (Tau-P301L)	Fare PrP	Yok	9 ay	Özellikle omurilikte nöronal kayıp	10 aya kadar beyin sapı, diensefalon ve bazal telensefalonda astrogliosis	Bilinmiyor	60,61
TAPP	Tg2576*JNPL3	Hamster PrP Fare PrP	Yok	9 ay	Bilinmiyor	Özellikle 9 ve 12. aylarda plakların çevresinde yoğunlaşan mikroglia	Bilinmiyor	60,63-65

APP: Amiloid prekürsör proteini; NFT: Nörofibriler yumaklar; PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü; PrP: Prion promotör; Thy1.2: Timosit antiijen promotörü; Tg: Transgenik; 4RON: 4 kez tekrar eden ve terminal bulunmayan Tau izoformu; GFAP: Glial fibriller asidik protein.

β-AMİLOİD MODELLERİ

TRANSGENİK 2576 FARE MODELİ

Hamster prion proteini (HrP) promotörünün regülasyonu altında amiloid prekürsör proteini 695 (APP695) ve İsveç çift mutasyonuna (K670N, M671L) sahip transgenik 2576 (Tg2576) dişi fareler bu modelde kullanılmaktadır. “İsveç mutasyonu” olarak da adlandırılan bu mutasyon, ortalama başlangıç yaşı 53 olan otozomal dominant AH ile sonuçlanır.²⁹ Tg2576 fareler APP695’i aşırı ekprese eder. Bunun sonucunda, transgenik olmayan B6/SJL yavrularından çok yüksek APP ekspresyonu meydana gelir. APP695, astrositler, oligodendrositler ve mikroglia gibi hücrelere etki ederken, nöronal dokuda da ekprese olur. APP695’in aşırı ekprese olması Aβ40’ın 5 kat artışına neden olurken, Aβ42’nin ise 14 kat artışına neden olmaktadır.³⁰ Hsiao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, amiloid plak oluşumu fare yaklaşık 9-12 aylıkken görülürken, George ve ark.nın yaptığı bir başka çalışmada bu durum, fare yaklaşık 11-12 aylıkken gerçekleşmiştir. Amiloid plakların birikimi 11. ayda başlamasına karşın, hafıza bozuklukları yaklaşık 10. ay civarlarında görülmüştür.^{31,32} George ve ark.nın yaptığı çalışmada, Aβ plaklar boyanıp hangi bölgelerde Aβ yoğunlaştığı incelenmiştir. Aβ plakların Tg2576 farelerin limbik ve kortikal bölgelerinde fazla bulunduğu gözlenmiştir.³² Diğer taraftan, Tg2576 fareler hipokampüste nöral kayıp göstermemiştir.³⁰

Tg2576 fare modeli yeterince kapsamlı bir model olmasa da AH’nin bazı önemli patolojik özelliklerini açıklayan ve insanlarda görülen AH’nin modellemesinde en çok kullanılan hayvan modelidir. Bu model aynı zamanda, AH için terapötik ajanlar geliştirilmesi için kullanılmıştır.³³ Tg2576 farelerle yaş ve cinsiyet uyumlu yabancı tip yavru fareler kullanılarak ve 2 grup arasındaki mutant APP/Aβ’nin yol açtığı gen ekspresyonu farklılıkları karşılaştırılabilir. Sonuçta bu durum, insanlara ekstrapole edilebilir. Örneğin Tg2576 farelerde apoptozla ilgili genlerin ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Ancak bazı çalışmalarda, Tg2576 farelerinde nörodejenerasyon görülme-

miş; bu da mikroarray analiz yöntemleriyle belirlenen hücre sağkalım yolaklarının aktivasyonuna dayandırılmıştır.^{34,35}

AMİLOİD PREKÛRSÖR PROTEİN 23 (APP23) FARE MODELİ

Amiloid prekürsör protein 23 (APP23) modelinde kullanılan APP23 fareleri, Tg2576 fareleri ile aynı mutant insan amiloid proteinini üretir. Ancak bu modelde fare Thy-1 promotörüyle ekspresyon sağlanır.³⁶ Bu fareler APP751'i eksprese eder. APP23 farelerinde A β depolanması 6 aylıkken başlar.³⁷ Nöronal kayıp hipokampüste ve neokortekste orta düzeydedir. Ancak bu durum, noradrenalin sinyalleşmesinde azalmaya neden olacak şekilde *locus coeruleus* baskındır.³⁸ Alzheimer hastalarına ve Tg2576 farelerine benzer olarak, APP23 farelerinde de serebral damarlarda baskın amiloid depolanmaları vardır. Bu nedenle bu farelerde amiloid anjiyopatisi görülür.³⁹ APP23 farelerinde yüksek A β seviyelerinin bozulmuş noradrenerjik ve kolinerjik sinyalleşmeye yol açıp açmadığı kesin olarak bilinmemektedir.⁴⁰ Amiloidozun seyrinde ve plakların yakın çevresinde gözlemlenen histopatolojik değişikliklerde beyin derive nörotrofik faktörün rolünü ayrıntılı olarak araştırmak için APP23 fareleri kullanılmıştır.¹⁹ APP23 farelerde AH'lilerde sıkça mevcut olan semptomlardan anksiyete ile ilişkili yaşa bağlı bilişsel eksiklikler, sinirlilik ve değişmiş sirkadiyen ritim gözlenmiştir.²⁰

PDAPP FARE MODELİ

AH için kullanılan bir diğer model, PDAPP fare modelidir ve bu model, mutant APP'yi aşırı eksprese eder. İlk olarak 1995 yılında Games ve ark. tarafından tanımlanan bu model ve ilk geliştirilen AH modellerinden biri kabul edilir.⁴¹ PDAPP modeli farelerinde hipokampal patoloji, yaşa bağlı A β plak birikimi ve bilişsel fonksiyonda düşüş görülür.⁴¹⁻⁴⁶ Ancak farelerdeki bu eksikliklerin çoğu, A β 'ye karşı immünoterapi ile normalleştirilebilir. Bu farelerde genellikle plak oluşumu 6. ay ile 9. ayda başlamaktadır.^{47,48}

Donovan ve ark.nın yaptığı çalışmada, 2 aylık ve 1 yaşında erkek PDAPP fareleri kullanılmıştır.⁴⁹ Trombosit türevli büyüme faktörü promotörünün kontrolü altında, insan V717F mutant APP'yi 2 aylık hemizigot PDAPP fareler eksprese eder.⁴¹ *Dentat gi-*

*rustaki hücre proliferasyonunu ve canlılığını ve sağkalım düzeylerini değerlendirebilmek için PDAPP farelerine bromodeoksiüridin enjekte edilmiştir. Hücre proliferasyonu enjeksiyondan 2 saat sonra, sağkalım ise enjeksiyondan 28 gün sonra değerlendirilmiştir. Ötanazi sonrası 1 yaşına kadar hemizigot PDAPP farelerin neokorteks ve hipokampusta çok yoğun A β plaklarına sahip olduğu, özellikle *dentat girusun* tüm bölgelerinde plakların belirgin olduğu saptanmıştır.⁵⁰*

Apolipoprotein E (APOE), yüksek trigliserid içerikli lipoproteinlerin normal katabolizması için gerekli olan bir lipoproteindir. İlk olarak, lipid metabolizması ve kalp hastalıklarında oynadığı rolden dolayı önem kazanmıştır.⁵⁰ Her ne kadar son 25 yılda AH'nin lipoprotein metabolizmasıyla doğrudan ilişkili olmadığı düşünülse de hastalığın ve lipoprotein metabolizmasının immün regülasyon ve kognitif durum gibi biyolojik süreçlerle ilişkisi olduğu bilinmektedir. İnsanlarda E4 izoformu AH için önemli bir risktir. Ancak bu olayın altında yatan moleküler temeller iyi bilinmemektedir.⁵⁰ Selwood ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, yaygın A β birikimi gösteren APOE eksprese eden PDAPP [APP(V717)] farelerinin ve APOE eksprese etmeyen PDAPP farelerin hipokampüsünde ve korteksinde yaklaşık 12.000 genin ekspresyonu ve eksprese edilmiş sekans etiketleri incelenmiştir. Ayrıca çalışmada, yabanıl tip ve APOE nakavt hayvanlar da (APOE ko) incelenmiştir. Ekspresyon düzeyleri, A β birikiminin ilk aşamasında ve ayrıca kapsamlı nöropatolojik değişiklikler gösteren yaşlı hayvanlarda belirlenmiştir. Altı aylık PDAPP hayvanların kesit başına 1,4 kortikal A β plağa sahip olduğu belirlenmiştir. Dokuz aylık hayvanlarda ise bu sayının bölüm başına ortalama 19,1 kortikal plak olduğu gözlenmiştir. PDAPP ve PDAPP/APOE ko farelerde 54 farklı transkript, diferansiyel olarak düzenlenmiş istatistiksel analiz kullanılarak tanımlanmıştır. Sonuçta 31 transkript, PDAPP fareleri ve yabanıl tip hayvanlar arasında diferansiyel olarak düzenlenmiş olarak sınıflandırılmıştır. Yedi transkript, PDAPP/APOE ko hayvanlar ve APOE ko hayvanlar arasında düzenlenmiş olarak tanımlanmıştır. İlginç bir şekilde, tespit edilen diferansiyel olarak düzenlenmiş genlerin çoğu, daha önce AH patofizyolojisinde önemli olduğu gösterilen inflamasyon, kalsiyum homeostazi, kolesterol ta-

şınması ve alımı, Tau fosforilasyonu ve Tau fosforilasyonunda yer alan kinazlar ve fosfatazlar, mitokondriyal enerji metabolizması, protein yıkımı, nöronal büyüme, endoplazmik retikulum (ER) stresi ile ilgili proteinler, antioksidan aktivite, hücre iskeleti organizasyonu ve PSEN bağlayıcı proteinlere ait genler olmuştur. Düzenlenmiş genler, AH ile doğrudan ilişkili olmayan, ancak AH'de görlen patofizyolojik mekanizmalarında yer alması muhtemel olan bazı genleri içermektedir. Ayrıca AH patogenezinde tamamen yeni biyolojik moleküller veya yolları temsil edebilen diğerk genler de çalışma kapsamında belirlenmiştir. PDAPP ve PDAPP/APOE fareler karşılaştırıldığında, lipid metabolizması ile doğrudan ilişkili birkaç genin bu farelerde farklı şekilde düzenlendiğigörülmüştür. Bu sonuçlar, Aβ birikiminin ilk ve ara aşamalarında hipokampal ve kortikal gen ekspresyonunun global bir moleküler profilini ortaya çıkartmıştır. Elde edilen veriler, APOE silinmesinin bu süreç üzerindeki etkilerinin belirlenmesi açısından yararlı olmuştur.⁵¹

PRESENİLİN-1 (PSEN-1) FARE MODELİ

Bu model, mutant PSEN1'in Aβ42 düzeylerini özgün olarak yükselttiğigösterilen ilk in vivo modeldir. Ancak bu modelde belirgin plak patolojisi gözlenmemektedir.¹⁶ İndüklenmiş pluripotent kök hücre (iPKH) teknolojisi kullanılarak mutant hücrelerinden oluşturulan son hücrel modeller, insan hastalık mekanizmalarını anlamada büyük önem taşımaktadır. PSEN-1 mutasyonu olan bireylerde yapılan çalışmalar, bu mutasyonların öneminin ortaya konması açısından oldukça değerlidir. Bu konuda yapılan in vitro çalışmalar da bulunmaktadır. Oksanen ve ark., PSEN1 mutant iPKH türetilen modeli kullanarak AH'de astrosit patolojisini ortaya koymuşlardır.⁵² Her ne kadar nöronlar Aβ üretimini ana kaynağı olarak düşünülse de Liao ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, astrositlerin de Aβ salgılayabildiğigösterilmiştir.⁵³ Yapılan araştırmada, PSEN1 DE9 mutasyonu taşıyan 2'si kadın, 1'i erkek toplamda 3 kişii çalışmaya dâhil edilmiştir ve 3 kişii de kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Çalışma gruplarındaki bu 6 kişinin tamamı, sporadik geç başlangıçlı tip için en önemli risk geni olan APOE'nin nötr33/33 izoformlarını taşımaktadır. DE9 mutasyonu ile AH fenotipi arasındaki neden-

sonuç ilişkisini incelemek için daha önce yayımlanmış bir donör plazmit aracılı CRISPR/Cas9 kullanarak bir semptomatik Alzheimer hastasından ve semptomati öncesi PSEN1 DE9 taşıyıcısından elde edilen düzenlenmiş izojenik gen kontrol oluşturulmuştur. Beklendiğigi gibi PSEN-1 DE9 mutant astrositleri, kontrol hücrelerinde saptanmayan tam uzunlukta PSEN-1'in birikimi gösterilmiş ve C-terminal fragmanlarda azalma belirlenmiştir.^{52,53} Astrosit kültür ortamında Aβ₁₋₄₂'nin salgılanması 5 kat artarken, Aβ₁₋₄₀'in salgılanmasının değışmediğigörülmüştür. Bu durum, Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀ oranının ve toksik Aβ profilinin artmasına yol açmıştır. γ-sekretaz inhibitörü N-[N-(3, 5-diflorofenasetil)-l-alanil]-s-fenillglisin-bütıl ester (DAPT) uygulaması Aβ₁₋₄₀ üretimini azaltmış; aynı zamanda hem AH hem de kontrol astrositlerinde Aβ₁₋₄₂ üretimini tamamen bloke etmiştir. Ayrıca izojenik kontrol hatlarında hem PSEN-1'in endoproteolitik işleme sonlandırılmasını hem de PSEN-1 proteinin işlevinin kısmi olarak düzelmesini sağlamıştır. Bu sonuçlar, PSEN1 DE9 astrositlerinin, bu spesifik AH mutasyonu için tipik olan endoproteolitik kusuru bulunduğunu ve AH astrositlerinin, Aβ₁₋₄₂'nin hem artan salınımı hem de bozulmuş alımı ile amiloid patolojisine katkı sağlayabileceğini göstermiştir.⁵²

Hoffman ve ark.nın çalışmasında, alkol tüketiminin AH benzeri nöral ve davranışsal patolojinin başlangıcını hızlandırdığı ve büyüklüğünü şiddetlendirdiğii hipotezi incelenmiştir.⁵⁴ İlk olarak, C57BL/6J farelerde, 24 saat, 2 şişeli kafeste kısıtlama olmaksızın içilen alkolün prefrontal korteks ve amigdalada nöroproteom üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve alkol içme ile AH benzeri patoloji arasında çarpıcı bir ilişki bulunmuştur. Biyoinformatik çalışmalar, AH ile ilişkili proteinler olan Tau, APP ve PSEN-1'i, enerji metabolizmasını düzenleyen AH ile ilgili proteinleri içeren alkole duyarlı protein ağlarının ana modlatörleri olarak tanımlanmıştır. Alkol tüketiminin AH üzerindeki etkisini ele almak için insan Tau, APP ve PSEN-1 transgenlerini eksprese eden ve AH benzeri beyin ve davranış patolojisi geliştiren 3xTg-AD fareleri kullanılarak da çalışmalar yapılmıştır. 3xTg-AD ve yabanıl tip fareler 4 ay boyunca alkol veya sakarin tüketmiştir. Davranış testleri 1 aylık alkolsüz dönem boyunca uygulanmıştır. Alkol alımı, 3xTg-

AD farelerde, Morris Su Labirentinde bozulmuş uzamsal bellek ön atım inhibisyonu ile ölçülmüştür. Farelerde azalmış sensorimotor geçişi ve şiddetlenen koşullu korku dâhil olmak üzere AH benzeri davranışsal patolojileri indüklemiştir. Beyin lizatları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, 3xTg-AD farelerde alkole maruz kaldıktan 1 ay sonra AH patolojisinin birincil belirteçleri olan lateral entorinal ve prefrontal kortekste $A\beta_{42/40}$ oranı ve lateral entorhinal korteks, mediyal prefrontal korteks ve amigdalada toplam Tau ekspresyonunu artırdığını göstermiştir. Ayrıca alkolün hipokampusta ileri evre AH ile tutarlı olan fosforile Tau'nun (pTau) (Ser199/Ser202) ekspresyonunu artırdığı ve alkol kullanımının AH patolojisi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Alkol kullanımının, hipokampus ve entorhinal korteks dâhil olmak üzere beyin birçok bölgesinde hücre döngüsünün düzenlenmesinde önemli bir hücre içi yolak olan fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K)/Akt ve rapamisin memeli hedefi [mammalian target of rapamycin (mTOR)] (Akt/mTOR) sinyalleşmesinde genel bir azalma ile ilişkili olduğuna da işaret edilmiştir. Araştırmacılar, aşırı alkol tüketimi nedeniyle de ortaya çıkabileceği düşünülen AH'nin bazı tiplerinde Akt/mTOR fosfoproteinlerinin ekspresyonunda görülebilecek düzensizliklerin etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Bu sonuçlar, alkol tüketmenin 3xTg-AD farelerde AH benzeri nöral ve davranışsal patolojinin başlangıcını ve büyüklüğünü artırdığını göstermektedir.⁵⁴ Diğer taraftan, 3xTg-AD farelerde yapılan bir diğer çalışmada, bir ekzojen lizofosfatidik asit [lysophosphatidic acid (LPA)] reseptör ligandı olan gintoninin (0,3 µg/mL) erişkin yabancıl tip farelerde ve bir transgenik AH fare modelinde hipokampal nöronların sayısını artırabildiği gösterilmiştir. Hipokampal nörogenezin desteklenmesi yoluyla AH gibi nörodjeneratif hastalıkların önlenmesi veya tedavisi için LPA'nın uygun bir hedef olabileceği belirtilmiştir.⁵⁵

MCGILL-R-THY1-APP SIÇAN MODELİ

Bu modelde, McGill-R-Thy1-APP sıçanların taşıdığı transgen sayesinde AH ile benzer amiloid plak patolojisi oluşturulmaktadır.⁵⁶ McGill-R-Thy1-APP sıçanları orijinal olarak Wistar sıçanları kullanılarak üretilmiştir. Bu sıçanlar, fare timosit antijen promotörünün (Thy1.2) transkripsiyonel kontrolü altında

İsveç ve Hint mutasyonları taşıyan APP'nin 751 izoformunu eksprese ederler. Bu modelde hücre dışı amiloid plaklar hipokampal formasyonda 6 aylıkken oluşurken, kortikal alanlarda 13. ayda ortaya çıkmaktadır. Yirmi ay içerisinde de serebrumun büyük bir bölümüne yayılmaktadır.⁵⁷

Nilsen ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 17 McGill-R-Thy1-APP sıçanı (10 dişi ve 7 erkek) 3 aylıkken, 13 McGill-R-Thy1-APP sıçanı (4 dişi ve 9 erkek) ise 9 ve 12 aylıkken incelenmiştir.⁵⁸ Ayrıca kontrol grubu olarak 11 Wistar sıçan (6 dişi ve 5 erkek) 3 aylıkken, 9'u 9 aylıkken ve 8'i 12 aylıkken incelenmiştir. Kontrol grubuna sonradan 3 aylık 2 erkek sıçan eklenmiştir. DNA, her sıçandan alınan 2 kulak örneğinde izole edilmiştir. Hayvanlar tarama sırasında anestezi altında yüzüstü pozisyonda yatırılmıştır. Sıçanlarda frontal kortekste ilgili bölge sadece gri maddeden oluşurken, dorsal hipokampusun ilgili bölgesinin hem gri hem beyaz maddeden oluştuğu gözlenmiştir. Her yaştaki McGill-R-Thy1-APP sıçanlarda ve kontrol grubunda, dorsal hipokampus ve frontal kortekste metabolit düzeylerinde farklılıklar tespit edilmiştir. Üç aylıkken plak oluşum öncesi aşamada, kontrol grubuna kıyasla dorsal hipokampusta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük glutamat, miyoinositol (mIns) ve total kreatinin (tCr) konsantrasyonları bulunmuştur. Aynı beyin bölgesinde 9 aylıkken metabolit seviyelerinde daha belirgin farklılıklar olduğu gösterilmiştir. McGill-R-Thy1-APP sıçanlarında glutamat, mIns, tCr ve kolin içeren bileşiklerin (tCho) düzeylerinde artış görülmüştür. Kontrol grubunda ise gama-aminobütirik asit (GABA), N-asetil aspartat (NAA) ve tCho düzeylerinde artış izlenmiştir. McGill-RThy1-APP sıçanlarda GABA, NAA ve tCho düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunurken, taurin ve mIns seviyeleri kontrol grubundan daha yüksek belirlenmiştir. Dokuz-12 aylık McGill-R-Thy1-APP sıçanlarda metabolit düzeyleri sabit kalırken, glutamat ve tCho düzeylerinde bir düşüş olduğu gözlenmiştir.⁵⁸

Wilson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, yeni lityum formülasyonu olan NP03, McGill-R-Thy1-APP transgenik sıçanlara 12 hafta boyunca $A\beta$ plakları oluşmadan önceki fazdan önceden başlayarak, plak taşımaya geçiş fazını kapsayan bir süre boyunca uygulanmıştır.⁵⁹ Hayvanlarda amiloid plak

oluşumu sonrasında erken evrede, NP03'ün nesne tanımadaki işlevsel eksiklikleri düzeltiltiği belirlenmiştir. Ayrıca lityumun hipokampusta kolinerjik iğlerin kaybını azalttığı görülmüştür. Diğer taraftan, lityum uygulaması çözünür ve çözünmeyen kortikal Ap42 düzeylerini ve hipokampal Ap plak sayısını da azaltmıştır. NP03'n nöroinflamasyon ve hücresel oksidatif stres belirteçlerini düşürdüğü de gösterilmiştir. Bu sonuçlar, A β plaklarının ortaya çıkmasından sonra mikro doz NP03'n amiloid plak patolojisinin sonraki aşamalarında etkili olabileceğini göstermiştir.⁵⁹

TAU MODELLERİ

JNPL3 FARE MODELİ

“Tau proteinini kodlayan gen”deki (Mtapt) mutasyonlar, kromozom 17'ye (FTDP-17) bağlı frontotemporal demansa ve Parkinsonizme neden olmaktadır. Tau işlev bozukluğu, doğrudan nörodejenerasyonla sonuçlanabilmektedir. İnsanlarda en yaygın grlen Tau mutasyonlarından biri FTDP-17 mutasyonudur (P301L). Bu mutasyon, yaşa ve genin ekspresyon durumuna bağlı NFT gelişimi ile birlikte transgenik farelerde motor ve davranışsal eksikliklerle sonuçlanmaktadır. JNPL3 fare modeli, özellikle intranöronal NFT'leri incelemek için kullanılan bir modeldir.⁶⁰ JNPL3 modeli, prion promotörünün kontrolü altında ailesel FTDP-17 vakalarında yaygın olarak bulunan P301L mutasyonu taşıyan insan Tau izoformu 0N4R'nin etkilerinin incelenmesi açısından önemlidir. Bu fenotip, hemizigot hayvanlarda 6,5 ay ve homozigot hayvanlarda 4,5 ay gibi erken bir zamanda meydana gelmektedir. JNPL3 farelerinin dokularında asemptomatik ileri derecede motor bozukluğu ortaya çıkar. Amigdala, septal çekirdekler, pre-optik çekirdekler, hipotalamus, orta beyin, pons, medulla, derin serebellar çekirdekler, omurilik, korteks, hipokampus ve bazal ganglionda NFT ve Pick-body benzeri nöronal lezyonlar grlmektedir.⁶⁰

Vega ve ark. tarafından, Ezrin proteininin ekspresyonunu incelemek için yapılan çalışmada, her iki cinsiyetten 8 ile 15 aylık JNPL3 fareleri kullanılmıştır.⁶¹ Motor bozukluk öncelikle omurilikteki nörodejenerasyon seviyesiyle ilişkili olduğu için bu deneyde homojenize omurilik dokusu kullanılmıştır. Deney sonunda, kontrol grubu olarak kullanılan transgenik

olmayan fareler ile deney grubu olan JNPL3 fareleri karşılaştırılmıştır. JNPL3 farelerinde Ezrin protein miktarının arttığı tespit edilmiştir. Böylece patolojik Tau'ya duyarlı dokuda Ezrin protein düzeyinin arttığı doğrulanmıştır. Sonuçlar, artan Ezrin proteini düzeylerinin Tauopati modellerinde ve insanlarda nörodejenerasyonun erken aşamaları ile ilişkili olduğunu göstermektedir.⁶¹

Lewis ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, P301L mutasyonunun etkilerini incelemek için fare prion promotörü 6 (MoPrP) altında, insan P301L'sini veya ekson 10'u içeren ve ekson 2 ve 3' içermeyen yabanıl tip Mtapt cDNA'sı eksprese edilmiştir.⁶⁰ JNPL3 farelerinin yaklaşık %90'nın motor ve davranış bozukluklarında artma olduğu saptanmıştır. Fenotip başlangıcından sonraki 2 hafta içinde, JNPL3 hayvanlarının hareket etmediği görülmüştür. Ayrıca zamanla güçsüzlüğün tüm uzuvlara yayıldığı ve distonik postür geliştiği gözlenmiştir. Ayrıca bu farelerde göz irritasyonu da belirlenmiştir. P301L farelerinin motor nöron sayıları, omurilikte yaklaşık %48'lik bir azalma göstermiştir. Tau immün boyama yöntemi ile NFT'ler, diensefalonda, beyin sapında, serebellar çekirdeklerde ve omurilikte tanımlanmıştır. Omurilikteki bu belirgin hücre dışı yumakların motor nöron kaybıyla uyumlu olduğu gözlenmiştir. En fazla NFT'ye sahip alanlarda reaktif gliyozis belirlenmiştir. Omurilikte aksonal sferoidler, n boynuz hücre kaybı ve n spinal köklerde aksonal dejenerasyon görülmüştür.⁶⁰

Krishnamurthy ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, JNPL3 farelerinden alınan LAMP2 pozitif fraksiyonlarında lizozomların varlığı kanıtlanmıştır. Transgenik farelerin yabanıl tip farelerden daha fazla lizozoma sahip olduğu gösterilmiştir.⁶² Ayrıca toplam Tau antikoru ile lizozom fraksiyonlarının immnoblolanması, hem yabanıl tip hem de transgenik farelerde Tau proteininin varlığını gsterirmiştir. Ayrıca transgenik farelerin beyindeki lizozomlarda daha çok Tau proteinine sahip olduğu tespit edilmiştir.⁶²

TAPP FARE MODELİ

TAPP AH modeli, Tg2576 farelerinin JNPL3 ile çaprazlanmasıyla üretilir. Fukuhara ve ark., TAPP fare modelini kullanarak yaptıkları bir çalışmada, İşve tipi mutasyona sahip insan APP'yi hemizigot olarak

eksprese eden Tg2576 erkek transgenik fareleri ile mutant P301L 4 tekrarlı Tau proteinlerini hemizigot olarak eksprese eden JNPL3 dişi transgenik fareleri aprazlamıŐlardır. Bunun sonucunda, hem insan mutasyonuna uŐramıŐ APP'yi hem de Tau'yu kodlayan transgenleri içeren hemizigot dişi transgenik fareler üretmiŐlerdir.⁶³

TAPP fareleri, mikrotübül ilişkili protein Tau proteininin (MİPT) insan P301L mutasyonu transgenine ek olarak, insan Aβ proteininin 695-aminoasitlik izoformu için transgen kodlamasını taşımaktadır.⁶³ Transgenik JNPL3 farelerinin NFT benzeri lezyonlar geliŐtirdiĐi bilinmektedir. TAPP fare modelinde ise hem NFT'ler hem de Aβ plaklar gözlenmektedir.⁶⁴ Tg2576 ve JNPL3 aprazlaması, farelerde limbik alanlarda 9-11 ay arasında NFT patolojisini önemli ölçüde artıran çift mutant nesil ile sonuçlanmaktadır. Bu durum, mutant APP'nin bu bölgelerde NFT oluŐumunu yoŐunlaŐtırdıĐını göstermektedir.⁶⁰ özellikle amigdalada TAPP fareleri, JNPL3 farelerinden daha fazla nörofibriler patoloji sergilemektedir.⁶⁴ TAPP fare modelinde, n beyinde nritik plak geliŐiminden dolayı AH'de grlen baŐlıca beyin patolojilerinin her ikisi de grlmektedir.^{65,66}

Saydoff ve ark., TAPP ve Tg2576 fareler üzerinde yaptıkları araŐtırma sonucunda, üridinin doza bağımlı olarak hücreleri kimyasal hipoksi ve aşırı seramid ekspresyonundan koruduğunu göstermiŐlerdir. Ayrıca ridin uygulamasının reaktif oksijen türlerinin oluŐumunu ve hidrojen peroksit nedeniyle oluŐan mitokondriyal DNA (mDNA) hasarını azalttığını ifade etmiŐlerdir. Üridin n ilacı olan PN401'in uygulamasının TAPP modelinde Tau gibi birçok patolojik faktörü azalttığı, öğrenme ve hafıza bozukluklarını hafiflettiği saptanmıştır. Ayrıca PN401 tedavisi, TAPP farelerinde motor davranıŐlarda düzelme saĐlamıŐ ve kayĐı benzeri davranıŐı azaltmıştır. Ancak PN401'in amiloid plak alanını etkilemediği belirlenmiştir.⁶⁷

TARTIŐMA

Transgenik hayvan modeli araştırmalarında temel olarak AH ile ilişkili olan APP, ApoE, sekreatazlar ve PSEN'ler gibi proteinleri kodlayan mutasyona uŐramıŐ genlerin ekspresyonlarının deĐiŐtirilmesi ön plana çıkmıŐtır. Örneğin APP'yi aşırı eksprese eden

transgenik fare modellerinde, insan beyinde bulunan ve benzer Şekilde etkilenen hücrelerin dıŐında plaklar Őeklinde yaşa bağlı Aβ birikimi gözlenir. Yüksek Aβ birikimleri nöronal kayıp ve NFT'lere neden olmamasına rağmen bilişsel bozulma ve sinaptik fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır.¹⁷

AH, sadece insanlara özgü bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Bununla beraber, yaşa bağlı gözlenen Aβ plakları ve Tau ile ilgili değişiklikler bazı insan dışı türlerde de grlmektedir.^{67,68} Mevcut AH fare modellerinin hiçbiri AH'nin tüm yönlerini tam olarak yansıtmamaktadır. Günümüzde bu modellerden elde edilen çok az sonuç, klinik tedavi seçeneği olarak uygulanmıştır. Ancak yine de bu modellerin kullanılmasının bilime büyük katkısı olmuştur. Kullanılan modeller, belirli proteinlerin nöronal fonksiyonu nasıl etkilediğinin belirlenmesine yardımcı olmuştur. Ayrıca AH ile ilişkili patolojilerin ve nöronal bozuklukların anlaŐılmasında büyük yarar sağlamıştır.

Transgenik fareler, AH'nin patogenezi daha iyi anlamamızı sağlamak ve bunu geliŐtirmek için birçok çalışmada kullanılmıştır. Ancak bazı davranışsal analizler için daha büyük örneklemeler gereklidir. Ayrıca farklı transgenik fareler, farklı yaŐlarda AH baŐlangı ergilemektedir. Daha erken başlangıç yaşı, araŐtırmanın devamında basit gözlemsel çalışmalar yapılması için uygundur. Ancak hastalığın aşırı agresif ilerlemesi ve başlangıç yaŐının çok erken olması, gerçekleŐtirilecek deneylerin zaman aralığını ve çeŐitliliĐini azaltabilmektedir. Bu durum, bazı biyokimyasal araŐtırmalar için ideal olsa da daha uzun test süreleri gerektiren bazı davranış deneylerinin yürütülmesini zorlaŐtırabilmektedir. Diğer taraftan, farklı fare suŐları herhangi bir transgen ekspresyonu olmasa bile fenotip olarak birbirinden farklıdır. Deneyler yapılırken farelerdeki mutasyonların da dikkate alınması gerekmektedir.¹³ Ayrıca transgenik farelerde gözlenen AH patolojisinin fenotipleri, bu modellerde anormal derecede yüksek mutasyona uŐramıŐ gen ekspresyon düzeyleri nedeniyle Alzheimer hastası insanların beyinlerinde görülenden farklı patolojik olaylara yol açabilir. Bu da öngörülemeyen farklı selüler olayların aktivasyonuna neden olabilir.⁶⁹ Bu tutarsızlıklar, farklı türlerde AH'yi baŐlatmak için kullanılan farklı promotrlerin kullanılmasından da kaynaklanabilir.⁷⁰

Çin hamsteri yumurtalık hücreleri tarafından salgılanan A β oligomerlerinin, sıçanların kognitif performansının bozulması için yeterli olduğu gösterilmiştir. Ancak hayvanlarda ve insanlarda bilişsel işlevi bozan endojen A β oligomerlerinin bazıları bilinse de bilinmeyen tipleri ve özellikleri olabilir. APP transgenik farelerin fenotipi AH'den çok AH'nin latent fazına benzemektedir. Bunun nedeni, farelerin ya çok az nörodejenerasyon sergilemesi ya da hiç sergilememesidir. Aksine, Tau eksprese eden transgenik fareler, NFT'ler ve nöron kaybı gelişimiyle karakterize AH'nin nörodejeneratif yönlerini göstermektedir. Hastalığın nlenmesi ve tedavisi için hem A β hem de Tau fare modellerinde hafıza kaybı mekanizmaların anlaşılması ve yeni müdahaleler geliştirmek için elde edilen bilgilerin uygulanabilmesi gerekmektedir.⁷¹

Çoğu AH vakası sporadik olarak grlmektedir. Ancak transgenik AH modelleri fAD ile ilişkili mutasyonları içerdiğinden daha yaygın grlen AH formunu temsil etmemektedir. Ayrıca fAD mutasyonlarını kullanan fare modellerinin hiçbiri, hem amiloid plaklarını hem de NFT'leri aynı anda sergilememektedir. Bu modeller genellikle A β plakları ve A β kaynaklı hafıza bozukluklarını sergilerken, NFT patolojisini ve nöral kaybını temsil etmede yetersizdir.⁷⁰

Transgenik fare modellerinde oluşturulan A β plaklarının ve NFT'lerin transgen ekspresyonu için kullanılan promotöre bağlı farklılıkları da yine insan AH patolojisiyle farklılık göstermektedir.^{69,70} Ayrıca insanda grlen AH'de nöronal hücre ölümü yaşla birlikte kademel olarak artmaktadır. Transgenik fare modellerinde ise beyin atrofisi A β birikiminden çok önce, yaşamın erken bir aşamasında meydana gelmektedir.⁷²

Fare modelleri kortikal ve subkortikal alanlarda yaygın bir hücre dışı amiloid birikimi ile karakterizedir.⁷³ Bu birikimler insanda A β 'ya karşı antikörler tarafından tanınır. APP23 ve Tg2576 modellerindeki A β 40 ve 42'nin toplam konsantrasyonu insan AH ile benzerdir, ancak yapıları farklıdır. Kuo ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, APP23 transgenik farelerdeki A β birikimlerinin sodyum dodesil sülfat (SDS) içeren tamponlarda zndğu, insanlardan elde edilen A β birikimlerinin ise SDS tamponlarında çözünmediği bulunmuştur.⁷⁴ Araştırıcılar, bu farkı, AH birikimle-

rinde meydana gelen izomerizasyon, N-terminal bozulması, rasemizasyon, oksidatif ve çapraz bağlanma gibi translyasyon sonrası modifikasyonlarının farelerde eksik olmasına bağlamışlardır. APP23 fareler, Tg2576 fareler ve AH vakaları ile karşılaştırıldığında, ağır amiloid anjiyopatisi sergilemektedir. APP23 farelerindeki yaygın amiloid anjiyopatisinin nedeni ise bilinmemektedir.⁷⁵

SONUÇ

AH hayvan modelleri, A β ve Tau patolojileri arasındaki ilişkiyi anlamada fayda sağlamaktadır ve terapötik stratejilerin yanı sıra hastalığın ilerlemesini kontrol etmede klinik denemelerin başlatılmasına da yardımcı olmaktadır. Modeller, hastalığın ilk aşamalarını ortaya çıkarmada genellikle başarısızken, plak ve yumaklar gibi daha sonraki aşama özelliklerini göstermede yarar sağlamaktadır.⁹ Ancak insanda grlen AH patolojilerine benzer patolojiler elde edilmesi ve sonuçların tam olarak insana ekstrapole edilebilmesi için yeni modellerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu alışma 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.

ıkar atışması

Bu alışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar atışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite yeliği veya yeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkilişlik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Pınar Erkekoğlu, Terken Baydar; **Tasarım:** Pınar Erkekoğlu, Terken Baydar; **Denetleme/Danışmanlık:** Pınar Erkekoğlu, Terken Baydar; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Sena Tütüncü, Hülya Tezel, Pınar Erkekoğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Sena Tütüncü, Hülya Tezel, Aylin Balcı, Pınar Erkekoğlu; **Kaynak Taraması:** Sena Tütüncü, Hülya Tezel, Aylin Balcı, Anıl Yrn, Pınar Erkekoğlu; **Makalenin Yazımı:** Terken Baydar, Pınar Erkekoğlu, Sena ttnc, Hlya Tezel; **Eleştrel İnceleme:** Terken Baydar, Pınar Erkekoğlu, Aylin Balcı, Anıl Yrn; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** erken Baydar, Pınar Erkekoğlu.

KAYNAKLAR

- Alzheimer's Association Report. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13(4):325-73. [Crossref]
- World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. Cited: April 06, 2022. Available from: [Link]
- Carter CL, Resnick EM, Mallampalli M, Kalbarczyk A. Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(10):1018-23. [Crossref] [PubMed]
- Jankowsky JL, Zheng H. Practical considerations for choosing a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):89. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Puzzo D, Gulisano W, Palmeri A, Arancio O. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2015;10(7):703-11. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Faber-Langendoen K, Morris JC, Knesevich JW, LaBarge E, Miller JP, Berg L. Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol*. 1988;23(4):365-70. [Crossref] [PubMed]
- Wirths O, Weis J, Szczygielski J, Multhaup G, Bayer TA. Axonopathy in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2006;111(4):312-9. [Crossref] [PubMed]
- Chabrier MA, Neely KM, Castello NA, Frank M. The Contribution of Transgenic Models to the Understanding of Alzheimer's Disease Progression and Therapeutic Development. Avila J, Lucas JJ, Hernandez F, eds. *Animal Models for Neurodegenerative Disease*. 1st ed. Cambridge, UK: Royal Society Chemistry; 2011. p.1-14. [Crossref]
- Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. 1968;114(512):797-811. [Crossref] [PubMed]
- Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 1997;18(4):351-7. [Crossref] [PubMed]
- Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M, Shoji M, Ihara Y. A variety of cerebral amyloid deposits in the brains of the Alzheimer-type dementia demonstrated by beta protein immunostaining. *Acta Neuropathol*. 1988;76(6):541-9. [Crossref] [PubMed]
- Bird TD. Genetic factors in Alzheimer disease and dementia. In: Speicher MR, Motulsky AG, Antonarakis SE, eds. *Vogel and Motulsky's Human Genetics*. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. p.681-97.
- Gotz J, Gotz NN. Animal models for Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: a perspective. *ASN Neuro*. 2009;1(4):e00019. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Dorszewska J, Prendecki M, Oczkowska A, Dezor M, Kozubski W. Molecular basis of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(9):952-63. [Crossref] [PubMed]
- Duff K, Eckman C, Zehr C, Yu X, Prada CM, Perez-tur J, et al. Increased amyloid-beta42(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. *Nature*. 1996;383(6602):710-3. [Crossref] [PubMed]
- Hardy J. The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J Neurochem*. 2009;110(4):1129-34. [Crossref] [PubMed]
- LaFerla FM, Green KN. Animal models of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11):a006320. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mori C, Spooner ET, Wisniewski KE, Wisniewski TM, Yamaguchi H, Saido TC, et al. Intraneuronal Abeta42 accumulation in Down syndrome brain. *Amyloid*. 2002;9(2):88-102. [Crossref] [PubMed]
- Burbach GJ, Hellweg R, Haas CA, Del Turco D, Deicke U, Abramowski D, et al. Induction of brain-derived neurotrophic factor in plaque-associated glial cells of aged APP23 transgenic mice. *J Neurosci*. 2004;24(10):2421-30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bilkei-Gorzo A. Genetic mouse models of brain ageing and Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther*. 2014;142(2):244-57. [Crossref] [PubMed]
- Hsia AY, Masliah E, McConlogue L, Yu GQ, Tatsuno G, Hu K, et al. Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(6):3228-33. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, et al. High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci*. 2000;20(11):4050-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Selkoe DJ. Toward a comprehensive theory for Alzheimer's disease. Hypothesis: Alzheimer's disease is caused by the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;924:17-25. [Crossref] [PubMed]
- Galvan V, Gorostiza OF, Banwait S, Ataie M, Logvinova AV, Sitaraman S, et al. Reversal of Alzheimer's-like pathology and behavior in human APP transgenic mice by mutation of Asp664. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(18):7130-5. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(16):6876. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Palop JJ, Chin J, Roberson ED, Wang J, Thwin MT, Bien-Ly N, et al. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron*. 2007;55(5):697-711. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Beauquis J, Pava P, Pomilio C, Vinuesa A, Podlutskaya N, Galvan V, et al. Environmental enrichment prevents astroglial pathological changes in the hippocampus of APP transgenic mice, model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2013;239:28-37. [Crossref] [PubMed]
- Haughey NJ, Nath A, Chan SL, Borchard AC, Rao MS, Mattson MP. Disruption of neurogenesis by amyloid beta-peptide, and perturbed neural progenitor cell homeostasis, in models of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2002;83(6):1509-24. [Crossref] [PubMed]
- Sarasa M, Pesini P. Natural non-transgenic animal models for research in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2009;6(2):171-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Axelman K, Basun H, Winblad B, Lannfelt L. A large Swedish family with Alzheimer's disease with a codon 670/671 amyloid precursor protein mutation. A clinical and genealogical investigation. *Arch Neurol*. 1994;51(12):1193-7. [Crossref] [PubMed]
- Esquerda-Canals G, Montoliu-Gaya L, Guell-Bosch J, Villegas S. Mouse models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):1171-83. [Crossref] [PubMed]
- Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, et al. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*. 1996;274(5284):99-102. [Crossref] [PubMed]
- George AJ, Holsinger RM, McLean CA, Laughton KM, Beyreuther K, Evin G, et al. APP intracellular domain is increased and soluble Abeta is reduced with diet-induced hypercholesterolemia in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*. 2004;16(1):124-32. [Crossref] [PubMed]
- Barrett JE, McGonigle P. Rodent Models for Alzheimer's Disease in Drug Discovery. *Drug Discovery Approaches for the Treatment of Neurodegenerative Disorders*. 2017;235-47. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Stein TD, Johnson JA. Lack of neurodegeneration in transgenic mice over-expressing mutant amyloid precursor protein is associated with increased levels of transthyretin and the activation of cell survival pathways. *J Neurosci*. 2002;22(17):7380-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- AbdAlla S, Langer A, Fu X, Quittner U. ACE inhibition with captopril retards the development of signs of neurodegeneration in an animal model of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2013;14(8):16917-42. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Sturchler-Pierrat C, Abramowski D, Duke M, Wiederhold KH, Mistl C, Rothacher S, et al. Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer disease-like pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(24):13287-92. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Higuchi M. Visualization of brain amyloid and microglial activation in mouse models of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2009;6(2):137-43. [Crossref] [PubMed]
- Heneka MT, Ramanathan M, Jacobs AH, Dumitrescu-Ozimek L, Bilkei-Gorzo A, Debeir T, et al. Locus ceruleus degeneration promotes Alzheimer pathogenesis in amyloid precursor protein 23 transgenic mice. *J Neurosci*. 2006;26(5):1343-54. [Crossref] [PubMed] [PMC]

39. Beckmann N, Schuler A, Mueggler T, Meyer EP, Wiederhold KH, Staufenbiel M, et al. Age-dependent cerebrovascular abnormalities and blood flow disturbances in APP23 mice modeling Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2003;23(24):8453-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Choi JH, Kaur G, Mazzella MJ, Morales-Corraliza J, Levy E, Mathews PM. Early endosomal abnormalities and cholinergic neuron degeneration in amyloid- β protein precursor transgenic mice. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(3):691-700. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. 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](#)]
42. Irizarry MC, McNamara M, Fedorchak K, Hsiao K, Hyman BT. APPSw transgenic mice develop age-related A beta deposits and neuropil abnormalities, but no neuronal loss in CA1. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997;56(9):965-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Su Y, Ni B. Selective deposition of amyloid-beta protein in the entorhinal-dentate projection of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 1998;53(2):177-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Dodart JC, Meziane H, Mathis C, Bales KR, Paul SM, Ungerer A. Behavioral disturbances in transgenic mice overexpressing the V717F beta-amyloid precursor protein. *Behav Neurosci*. 1999;113(5):982-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999;400(6740):173-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. German DC, Yazdani U, Speciale SG, Pasbakhsh P, Games D, Liang CL. Cholinergic neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*. 2003;462(4):371-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Weiner HL, Lemere CA, Maron R, Spooner ET, Grenfell TJ, Mori C, et al. Nasal administration of amyloid-beta peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2000;48(4):567-79. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart JC, Paul SM, Holtzman DM. Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(15):8850-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Donovan MH, Yazdani U, Norris RD, Games D, German DC, Eisch AJ. Decreased adult hippocampal neurogenesis in the PDAPP mouse model of Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*. 2006;495(1):70-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Bales KR, Verina T, Dodel RC, Du Y, Altstiel L, Bender M, et al. Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid beta-peptide deposition. *Nat Genet*. 1997;17(3):263-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Selwood SP, Parvathy S, Cordell B, Ryan HS, Oshidari F, Vincent V, et al. Gene expression profile of the PDAPP mouse model for Alzheimer's disease with and without Apolipoprotein E. *Neurobiol Aging*. 2009;30(4):574-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Oksanen M, Petersen AJ, Naumenko N, Puttonen K, Lehtonen Š, Gubert Olivé M, et al. PSEN1 Mutant iPSC-derived model reveals severe astrocyte pathology in Alzheimer's disease. *Stem Cell Reports*. 2017;9(6):1885-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Liao MC, Muratore CR, Gierahn TM, Sullivan SE, Srikanth P, De Jager PL, et al. Single-cell detection of secreted A β and sAPP α from human iPSC-derived neurons and astrocytes. *J Neurosci*. 2016;36(5):1730-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Hoffman JL, Faccidomo S, Kim M, Taylor SM, Agoglia AE, May AM, et al. Alcohol drinking exacerbates neural and behavioral pathology in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2019;148:169-230. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Kim HJ, Kim DJ, Shin EJ, Lee BH, Choi SH, Hwang SH, et al. Effects of gintonin-enriched fraction on hippocampal cell proliferation in wild-type mice and an APPsw/PSEN-1 double Tg mouse model of Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2016;101:56-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Elçioğlu HK, Yılmaz G, İlhan B, Karan MA. Alzheimer hastalığında deneysel hayvan modelleri [Experimental animal models for Alzheimer disease]. *Nobel Med*. 2018;14(1):5-13. [[Link](#)]
57. 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](#)]
58. Nilsen LH, Melø TM, Sæther O, Witter MP, Sonnewald U. Altered neurochemical profile in the McGill-R-Thy1-APP rat model of Alzheimer's disease: a longitudinal in vivo 1 H MRS study. *J Neurochem*. 2012;123(4):532-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Wilson EN, Do Carmo S, Welikovitsh LA, Hall H, Aguilar LF, Foret MK, et al. NP03, a microdose lithium formulation, blunts early amyloid post-plaque neuropathology in McGill-R-Thy1-APP Alzheimer-like transgenic rats. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(2):723-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Lewis J, McGowan E, Rockwood J, Melrose H, Nacharaju P, Van Slegtenhorst M, et al. Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nat Genet*. 2000;25(4):402-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Vega IE, Umstead A, Wygant CM, Beck JS, Counts SE. Ezrin expression is increased during disease progression in a tauopathy mouse model and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2018;15(12):1086-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Krishnamurthy PK, Deng Y, Sigurdsson EM. Mechanistic studies of antibody-mediated clearance of tau aggregates using an ex vivo brain slice model. *Front Psychiatry*. 2011;2:59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Fukuhara K, Ohno A, Ota Y, Senoo Y, Maekawa K, Okuda H, et al. NMR-based metabolomics of urine in a mouse model of Alzheimer's disease: identification of oxidative stress biomarkers. *J Clin Biochem Nutr*. 2013;52(2):133-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Marquez A, Guemsey LS, Frizzi KE, Cundiff M, Constantino I, Muttalib N, et al. Tau associated peripheral and central neurodegeneration: identification of an early imaging marker for tauopathy. *Neurobiol Dis*. 2021;151:105273. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Schaeffer EL, Figueiro M, Gattaz WF. Insights into Alzheimer disease pathogenesis from studies in transgenic animal models. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66 Suppl 1(Suppl 1):45-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
66. Arendash GW, Lewis J, Lighty RE, McGowan E, Cracchiolo JR, Hutton M, et al. Multi-metric behavioral comparison of APPsw and P301L models for Alzheimer's disease: linkage of poorer cognitive performance to tau pathology in forebrain. *Brain Res*. 2004;1012(1-2):29-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Saydoff JA, Olariu A, Sheng J, Hu Z, Li Q, Garcia R, et al. Uridine prodrug improves memory in Tg2576 and TAPP mice and reduces pathological factors associated with Alzheimer's disease in related models. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(4):637-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Heuer E, Rosen RF, Cintron A, Walker LC. Nonhuman primate models of Alzheimer-like cerebral proteopathy. *Curr Pharm Des*. 2012;18(8):1159-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Toledano A, Alvarez MI, López-Rodríguez AB, Toledano-Díaz A, Fernández-Verdecia CI. [Does Alzheimer's disease exist in all primates? Alzheimer pathology in non-human primates and its pathophysiological implications (I)]. *Neurologia*. 2012;27(6):354-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Duyckaerts C, Potier MC, Delatour B. Alzheimer disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol*. 2008;115(1):5-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
71. Cavanaugh SE, Pippin JJ, Barnard ND. Animal models of Alzheimer disease: historical pitfalls and a path forward. *ALTEX*. 2014;31(3):279-302. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Ashe KH. Mechanisms of memory loss in Abeta and tau mouse models. *Biochem Soc Trans*. 2005;33(Pt 4):591-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Dodart JC, Mathis C, Ungerer A. The beta-amyloid precursor protein and its derivatives: from biology to learning and memory processes. *Rev Neurosci*. 2000;11(2-3):75-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Kuo YM, Kokjohn TA, Beach TG, Sue LI, Brune D, Lopez JC, et al. Comparative analysis of amyloid-beta chemical structure and amyloid plaque morphology of transgenic mouse and Alzheimer's disease brains. *J Biol Chem*. 2001;276(16):12991-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. Schwab C, Hosokawa M, McGeer PL. Transgenic mice overexpressing amyloid beta protein are an incomplete model of Alzheimer disease. *Exp Neurol*. 2004;188(1):52-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]