

XI. AZİZ SANCAR INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE DAYS
XI. AZİZ SANCAR DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ GÜNLERİ

In Vivo Models in Experimental Medicine
Deneysel Tıpta İn Vivo Modeller

November 28-29, 2019
28-29 Kasım 2019

SPEECH SUMMARY
KONUŞMA ÖZETLERİ

SPEECH SUMMARY / KONUŞMA ÖZETLERİ

[KK-01]

Research Methods in Animal Behavior

Hayvan Davranışları Araştırma Yöntemleri

Yasemin Kuvvet¹, Hale Yapıcı Eser^{1,2}

¹Koç University, Graduate School of Health Sciences, Neuroscience PHD program; Koç University Research Center for Translational Medicine (KUTTAM), İstanbul, Turkey

²Koç University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Animal experiments are irreplaceable for translational research. The criteria such as duration of the experiment, animal characteristics and genetic background, group size and reproducibility are taken into consideration when creating animal experimental models that best reflect clinical findings. Experiments can be designed by making variations in conditions to support different hypotheses, although standard housing conditions in animal models, generally the use of male animals, use of animals of similar age ranges, and use of one species of animals are preferred. The selection of an animal model to model a particular disease should include testing of face, construct and predictive validity factors. For example, in the stress model, which we focus on as a research group, multiple stress paradigms have been applied at different times, and have been shown to be valid by showing that the expected weight gain does not occur in stress-treated mice and that adrenal gland weights increase significantly compared to the control group¹. In experimental animals, urination, defecation, corticosterone level, adrenal gland weight, coat state and weight change information can be used to measure stress level. For acute stress models, stressors can be divided into psychosocial (such as separation from the mother, noise, predator exposure, circadian rhythm changes) and physical (movement restriction, temperature changes, electric shock, tail suspension). In studies where behavioral changes in experimental animals are measured, it is also important to construct environments where animals are free from stress. In addition, attention should be paid to the selection of the model suitable for the hypothesis for testing cognitive characteristics. For example; the new object recognition test can be used to measure recognition memory², Morris water maze test and radial arm test³ to measure spatial memory and learning, Y-maze for short-term memory, 5-choice serial reaction time test to measure attention, impulsivity, and executive functions. Apart from these tests, many different models that measure different behavioral characteristics have been defined.

Keywords: Animal models, stress, behavioral test

ÖZ

Hayvan deneyleri translaşyonel araştırmalar için, yeri doldurulamaz bir öneme sahiptir. Klinik bulguları en iyi yansıtabilecek hayvan deney modellerini oluştururken deneyin süresi, hayvan karakteristiğı ve genetik geçmişı, grup büyüklüğü, tekrarlanabilirlik gibi kriterler göz önüne alınır. Hayvan modellerinde standart barınma koşulları, genellikle erkek hayvanların kullanılması, benzer yaş aralıklarında hayvan kullanımı ve tek cins hayvan kullanımı tercih edilse de değışik hipotezleri desteklemek üzere koşullarda varyasyonlar yapılarak deneyler tasarlanabilir. Belli bir hastalığı modellemek üzere hayvan modeli seçiminde yüz, yapı ve tahmin edici geçerlilik faktörlerinin test edilmeli ve göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğın, bizim araştırmaya grubu olarak odaklandığımız stres modelinde, birden fazla stres paradigması, farklı zamanlarda ve sürelerde uygulanmış ve stres uygulaması yapılan farelerde beklenen ağırlık artışının oluşmadığı ve adrenal bez ağırlıklarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı gösterilerek geçerliliğı kanıtlanmıştır¹. Deney hayvanlarında ürinasyon, dışkılama, kortikosteron seviyesi, adrenal bezi ağırlığı, post skorlaması ve ağırlık değışimi bilgileri stres seviyesini ölçmede kullanılabilir. Akut stres modelleri için stres etkenleri psiko-sosyal (anneden ayırma, gürültü, avcıya maruz bırakma, sirkadiyen ritim değışiklikleri gibi) ve fiziksel (hareket kısıtlama, sıcaklık değışimleri, elektrik şoku, kuyruktan asma gibi) olarak ayrılabilir. Deney

hayvanlarında davranışsal değişikliklerin ölçüleceği çalışmalarda, hayvanların bulunduğu ortamların stresten uzak kurgulanması da önemlidir. Ayrıca bilişsel özelliklerin testi için de hipoteze uygun modelin seçimine dikkat edilmelidir. Örneğin; yeni obje tanıma testi tanıma hafızasını², Morris su labirenti testi ve radyal kol testi³ uzaysal hafıza ve öğrenmeyi, Y-labirenti kısa süreli hafızayı, 5-seçenek seri reaksiyon süresi testi ise dikkat, dürtüsellik ve yürütücü fonksiyonları ölçmek için kullanılabilir. Bu testler dışında farklı davranış özelliklerini ölçen birçok farklı model de tanımlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hayvan modelleri, stres, davranış testi

References

1. Yapıcı Eser, et al. (2018) Stress modulates cortical excitability via a-2 adrenergic and glucocorticoid receptors: As assessed by spreading depression. *Experimental Neurology*. 2018; 307 (2018) 45-51
2. Antunes, M. Biala, G. (2012) The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn Process*. 13:93-110.
3. Alamed J, Wilcock DM, Diamond DM, Gordon MN, Morgan D. Two-day radial-arm water maze learning and memory task; robust resolution of amyloid-related memory deficits in transgenic mice. *Nature protocols*. 2006 Nov;1(4):1671.

[KK-02]

Past and Present of Laboratory Animal Science Laboratuvar Hayvanları Biliminin Dünü ve Bugünü

Mutlu Kucuk

Istanbul University Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Laboratory Animals Science, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Laboratory animal science is a multidisciplinary scientific branch in which usage of animals for biomedical purposes in humane ways and collecting enlightening information as repeatable and unprejudiced are being thought. Main purposes of the laboratory animal science are improving quality of animal experiments and providing animal wellfares. Most of the laboratory animals are used in order to discover new drugs for human consumers as basic medical sciences and used as model for determination of safety doses of those drugs. The first experimental animal useage is detected in Hyppocrates' book of Corpus Hippocraticum as determination of anatomical structure. Many experiments on live animals had been made since then. First physiological experiments had been done by Gale. Following of adventing of christianity, experiments on animals had been stopped an banned for more than may decades. Many people who used them in experiments did not believe they had any sense of any feelings. Desecartes performed many live animal experiments because he did not belive they had any feelings. Animals are machines for Desecartes. First actions for banning animal experiments were started in England and France at 19th century. First organisation that aimed banning animal experiments had been established at 1875 in England, as the first laws for animal protection had became valid at 1876 in England. Many societies had been established in many countries in order to improve laboratory animal sciences. Like in USA American Laboratory Animals Assosiation, in Europe European Laboratory Animal Sciences Assosiation Federation and International Laboratory Animal Sciences Consortium. In Turkey the first guide that been valid for protecting animals that are used for experiments in 2004 released by national agliculture ministry of Turkey. All guides had been announced are prepared due to European Directives. There have been many unethical and unruled experiments on animals throug out the world, With legislations on animal protections those ethical concerns are being protected.

Keywords: Laboratory animals, ethics, experimental animal models

ÖZ

Laboratuvar hayvanları bilimi, biyomedikal araştırmalarda hayvanların insani kullanımın ve verilerin aydınlatıcı, ön yargısız yeniden üretilebilir şekilde toplanmasının öğretildiği çok branşlı bir bilim dalıdır. Laboratuvar Hayvanları Bilimi'nin öncelikli amaçları, hayvan deneylerinin kalitesinin artırılması ve hayvan refahını sağlanmasıdır. Deneysel Hayvanların büyük bir kısmı temel tıp alanları ile ilaçların insanlar için faydalı olup olmadığının araştırılmasında ve güvenli olan dozajlarının belirlenmesinde insan modeli olarak kullanılmaktadır. Hippokrat Corpus Hippocraticum kitabında anatomik yapıyı belirlemeye yönelik ilk deney hayvanı kullanımına rastlanmaktadır. Canlı hayvanlar üzerinde birçok deney yapmıştır. Yapılan ilk fizyolojik çalışmalar Gale tarafından yapılmıştır. Hıristiyanlığın ortaya çıkışıyla hayvan deneyleri durmuş ve bu bin yıldan daha uzun bir süre yasaklanmıştır. Hayvanları deneyde kullanan birçok kişi onların duygu sahibi varlıklar olduğunu inanmıyordu. Desecartes hayvanların acı çekebileceğini inanmadığı için hayvanların canlı olarak kullanıldığı birçok deney yapmıştır. Desecartes'e göre hayvanlar birer makinedir. Hayvan deneylerinin yasaklanmasını isteyen ilk hareketler 19. Yüzyılda ilk olarak İngiltere'de daha sonra Fransa'da başlamıştır. Hayvan deneylerinin yasaklanmasını isteyen ilk organizasyon 1875 yılında İngiltere'de kurulmuştur. Hayvanların korunmasıyla ilgili ilk kanun 1876 yılında yine İngiltere'de yürürlüğe girmiştir. Laboratuvar Hayvanları Bilimi'nin geliştirilmesi amacıyla birçok ülkede bilimsel dernekler kurulmuştur. Amerika'da Amerika Laboratuvar Hayvanları Bilimi Derneği, Avrupa'da, Avrupa Laboratuvar Hayvanları Bilimi Dernekleri Federasyonu ve Uluslararası Laboratuvar Hayvanları Bilimi Konseyi. Türkiye'de 2004 yılında Tarım ve Köyişleri bakanlığı tarafından çıkarılan ilk yönetmelik Türkiye'de bilimsel araştırmalarda deney hayvanı kullanımı yasal güvence altına alınmıştır. Çıkarılan bütün yönetmelikler Avrupa Birliği Direktifi ile ilgili hükümlerine paralel olarak hazırlanmıştır. Dünyada yıllarca etik dışı ve kualsız olarak hayvanlar üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Hayvanların korunması yönünde etik değerler mevzuatla yasal güvence altına alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Laboratuvar hayvanları, etik, deneysel hayvan modelleri

References

1. İde T, (çeviri ed). Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri. (van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC, (eds). Principles of Laboratory Animal Science.) Özkan Matbaacılık, Ankara, 2003.
2. Oğur R, Tekbaş ÖF. Laboratuvar hayvanları el kitabı. Hipokrat Medikal Yayın Dağıtım, Ankara, 2001.
3. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, I.Klinik ve Deneysel Araştırma Kongresi ve Kurs Kitapçığı, Kayseri, 1998.
4. Ergün Y. Hayvan Deneylerinde Etik. Arşiv 2010; 19: 220-35.
5. Olsson AS, Robinson P, Pritchett K, et al. Animal Research Ethics. In: Hau J, Van Hoosier Jr GL. Handbook of Laboratory Animal Science. Volume I Essential Principles and Practices 2nd ed. Usa Crc Press; 2003;13-31.
6. Çobanoğlu N, Aydoğdu İB. Tıp Araştırmaları ve Hayvan Hakları Açısından Hayvan Deneyleri Etik Kurulları. Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık 2009;112-8.
7. Başağaç G [Animal experiments and scientific researches]. Arda B, editör. Bilim Etiği ve Bilim Tarihi. Genişletilmiş 2. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basım Evi; 2009; 46-67
8. Erişim: https://tr.wikipedia.org/wiki/Hayvan_Hakları_Evrensel_Beyanname
9. Uzel İ. Hayvan Deneyleri Etik Yasası. T Klin Tıbbi Etik 1994;2:75-79.
10. Council Directive. 86/609/EEC.24.11.1986.
11. T.C.Resmi Gazete. 5199 sayılı Hayvanları Koruma Kanunu., Kanun no:5199, 01 Temmuz 2004. Resmi Gazete Sayısı: 25509.
12. T.C.Resmi Gazete. Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri İle Deney Yapacak Olan Laboratuvarların Kuruluş, Çalışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik. Tarih: 16 Mayıs 2004, Resmi Gazete Sayı: 25464.
13. T.C.Resmi Gazete. Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarların Kuruluş, Çalışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin Uygulama Talimatı. Tarih: 25 Nisan 2006, Sayı: 24.
14. T.C.Resmi Gazete, Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, Tarih: 06 Temmuz 2006, Resmi Gazete Sayısı:26220.
15. Erişim: <http://hadmek.ormansu.gov.tr/>
16. T.C. Resmi Gazete, Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik, Tarih:13 Aralık 2011, Sayı:28141.
17. T.C. Resmi Gazete, Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, Tarih: 15 Şubat 2014, Sayı:28914.
18. World Veterinary Association Policy Statement on Animal Welfare, Well-Being, and Ethology. ILAR Journal 1989;31(4):29-30.

[KK-03]

Use of Transgenic Technology in Animals Transgenik Teknolojinin Hayvanlarda Kullanımı

Sema Birler

Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Reproduction and Artificial Insemination, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Transgenic technology is a rapidly growing technology that began with the first gene transfer study in bacteria in 1972. Transgenic technology used in laboratory animals after bacteria has enabled the production of model animals of many diseases and thus, important studies on the etiology as well as prevention and treatment options of the diseases have been made.

Apart from the basic research and production of disease model animals, very important developments can be achieved through transgenic technology. These are;

1. Obtaining biopharmaceuticals from animals: Today, the active ingredients of two FDA approved drugs are obtained from animals,
2. Production of industrial products: eg spider silk,
3. Improving product quality and quantity,
4. Production of disease-resistant animals,
5. Production of animals that can be used for xenotransplantation.

With the development of methods used in transgenic technology in recent years, the success rate in transgenic animal production has increased and new studies are being done in many species, including human.

Studies on the use of transgenic technology in animals continue in our country and the first transgenic farm animal (Çimen) was produced by our team in 2013.

Keywords: Transgenic, livestock animals, laboratory animals, biopharmaceutics

ÖZ

Transgenik teknoloji, 1972 yılında bakterilerde gen transferinin ortaya konması ile başlayan ve hızla büyüyen bir teknolojidir. Bakterilerden sonra laboratuvar hayvanlarında kullanılan transgenik teknoloji, birçok hastalığa ait model hayvanların üretilmesine ve bu sayede hastalıkların etyolojisi yanında hastalıkları önleme ve tedavi yöntemleri konusunda önemli çalışmalar yapılmasına olanak sağlamıştır.

Hastalık modelleri üretimi ve temel araştırmalar dışında transgenik teknoloji sayesinde çok önemli gelişmeler elde edilebilir. Bunlar:

1. Biyofarmasötiklerin hayvanlardan elde edilmesi: Günümüzde FDA tarafından onaylanmış 2 ilacın etken maddesi hayvanlardan elde edilmektedir,
2. Sanayide kullanılacak ürünlerin üretimi: Örneğin örümcek ipeği,
3. Ürün kalitesi ve miktarının iyileştirilmesi,
4. Hastalıklara dirençli hayvanların üretimi,
5. Ksenotransplantasyon amacıyla kullanılacak hayvanların üretimi.

Son yıllarda transgenik teknolojide kullanılan metotların gelişmesiyle transgenik hayvan üretiminde başarı oranı yükselmiş olup, birçok türde yeni çalışmalar ortaya konmaktadır. Bu çalışmalar içerisinde insanlar da yer almaktadır.

Transgenik teknolojinin hayvanlarda kullanımı konusunda ülkemizde de çalışmalar devam etmekte olup, ilk transgenik çiftlik hayvanı (Çimen) ekibimiz tarafından 2013 yılında üretilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Transgenik, çiftlik hayvanları, laboratuvar hayvanları, biyofarmasötik

[KK-04]

Transgenic Animal; from Past to Present Geçmiş Günümüze Transgenik Hayvanlar

Sezen Arat

Tekirdag Namık Kemal University, Faculty of Agriculture, Agricultural Biotechnology Department, Tekirdag, Turkey

ABSTRACT

The first studies to establish transgenic animals were recorded in the early 1980s. The organism chosen for this purpose was also the most commonly used mice as a model organism for geneticists. Therefore, the first genetically modified animals are laboratory mice. The first applied gene transfer method began as an injection of a cloned DNA fragment into the pronucleus of the single-cell embryo. The biggest problem with this method is that the integration of DNA is random and sometimes the individual being formed is chimeric. In order to solve this problem, a new method was developed so that the genetic material of the embryonic stem cells was altered in a targeted manner by homologous recombination using a template DNA. These modified stem cells were then injected into the embryos of the mice. Both microinjection and gene transfer to stem cells have produced transgenic model laboratory mice on the face and these have been widely used both in basic scientific studies and in the development of treatment strategies of diseases. Both methods were limited to use in live stock. With the discovery of nuclear transfer technology, gene transfer to somatic cells after 1997 allowed targeted genetic changes in live stock. Despite all these improvements, the success of transgenic animal production is low. Over time, newer techniques, such as site-specific recombinases, ZFNs, and TALENS, have increased the sensitivity of regulation of specific genomic targets in animals. The introduction of CRISPR-Cas9 technology in 2012 gave new impetus to genetic engineering. Since CRISPR enables targeted genome regulation in a simple, efficient and economical way, the process of creating transgenic animals has become easier than ever before. Today, the aim of transgenic animal production has been far beyond the transgenic model mice, which were originally produced to understand human diseases and develop treatment strategies thanks to evolving genetic engineering methods.

Keyword: Transgenic animal, embryonic stem cell, nuclear transfer, CRISPR-Cas9

ÖZ

Transgenik hayvanlar oluşturmaya yönelik ilk çalışmalar 1980'li yılların başında kaydedilmiştir. Bu amaç için seçilen organizma da genelde genetikçiler için model organizma olarak en yaygın kullanılan fareler olmuştur. Bu nedenle genetiği modifiye edilen ilk hayvanlar laboratuvar fareleridir. Uygulanan ilk gen transfer metodu tek hücreli embriyonun pronukleusuna vektöre klonlanmış bir DNA parçasının enjeksiyonu şeklinde başlamıştır. Bu yöntemin en büyük sorunu DNA'nın entegrasyonunun rastgele olması ve bazen oluşan bireyin kiremik olmasıdır. Bu sorunu

çözmek amacıyla yeni bir yöntem geliştirildi ve böylece embriyonik kök hücrelerin genetik materyali, bir şablon DNA kullanılarak homolog rekombinasyon yoluyla hedeflenen şekilde değiştirildi. Daha sonra, bu modifiye edilmiş kök hücreler, farelerin embriyolarına enjekte edildi. Gerek mikroenjeksiyon gerekse kök hücrelere gen transferi ile yüzlerde transgenik model laboratuvar faresi üretilmiş ve bunlar gerek temel bilimsel çalışmalarda gerekse hastalıkların tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmıştır. Her iki yönteminde çiftlik hayvanlarında kullanımı sınırlı kalmıştır. Nükleer transfer teknolojisinin keşfi ile birlikte 1997 yılından sonra somatik hücrelere gen transferi çiftlik hayvanlarında da hedeflenmiş genetik değişikliklere olanak sağladı. Bütün bu ilerlemelere rağmen transgenik hayvan üretiminin başarısı düşüktür. Zaman içinde sahaya özgü rekombinazlar, ZFN'ler ve TALENS gibi daha yeni teknikler, hayvanlarda spesifik genomik hedeflerin düzenlenme hassasiyetini arttırdı. CRISPR-Cas9 teknolojisinin 2012 yılında tanıtımı, genetik mühendisliğine yeni bir ivme kazandırdı. CRISPR, hedeflenmiş genom düzenlemesini basit, verimli ve ekonomik bir şekilde mümkün kıldığından, transgenik hayvanları yaratma işlemi eskiye göre daha kolay hale geldi. Bugün transgenik hayvan üretiminin amacı gelişen genetik mühendisliği yöntemleri sayesinde önceleri insan hastalıklarını anlamak ve tedavi stratejileri geliştirmek için üretilen transgenik model farelerin çok ötesine geçmiştir.

Anahtar Kelimeler: Transgenik hayvan, embriyonik kök hücre, nükleer transfer, CRISPR-Cas9

[KK-05]

Regeneration Lessons from The Axolotl*

Rejenerasyon Araştırmalarında Aksolot Modelinin Öğrettikleri**

Turan Demircan^{1,2}

¹Muğla University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Muğla, Turkey

²Regenerative and Restorative Medicine Research Center, REMER, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to explore the molecular mechanisms of extrimity and central nervous system regeneration of axolotl by employing Omics methods.

Materials and Methods: Axolots (*Ambystoma Mexicanum*) were obtained from the Ambystoma Genetic Stock Center (AGSC) and grown at Istanbul Medipol University Medical Research Center (MEDITAM). Animals are maintained in aquariums filled with Holtfreter solution, by feeding with pellet food (JBL novolotl), at temperatures between 18-20°C. Animals were randomly selected from siblings (8-12 cm, 6-8 months old). Samples were obtained at different time points of CNS, limb or tail regeneration. As a next step of sampling, DNA/RNA/Protein isolation was performed by conventional or kit-based methods, followed by gene expression (transcriptome, proteome and miRNA) and microbiome analyzes utilizing omics technologies.

Results: The studies demonstrated that regeneration capacity of axolotl decreased with metamorphosis. After metamorphosis, defects in limb regeneration and delay in CNS regeneration was observed. Significant changes in regeneration capacity via metamorphosis was due to the altered cell division dynamics, organization of ECM structure and changes in immune system related pathways.

Conclusion: Axolotl regeneration capacity is sustained by increased cell division and activation of intercellular signaling pathways after amputation. Furthermore, the immune system has been shown to be effective on regeneration potential.

Keywords: Axolotl, regeneration, ngs, proteomics, circulating miRNA

*These studies were supported by TUBITAK (Project Number: 215S526 and 315S027).

ÖZ

Amaç: Bu çalışma ile Omiks yöntemleri kullanılarak Aksolot'da uzuv ve merkezi sinir sistemi rejenerasyonunun gerçekleşmesini sağlayan moleküler mekanizmalarının keşfi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmalar boyunca kullanılan Aksolotlar (*Ambystoma Mexicanum*)'Ambystoma Genetic Stock Center (AGSC)'dan tedarik edilmiş olup İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Merkezi'nde (MEDİTAM) büyütülen canlılardan oluşmaktadır. Kullanılan hayvanlar 18°C ile 20°C arası sıcaklıkta her iki günde bir pellet yem (JBL novolotl) verilerek Holtfreter solüsyonlu akvaryumlarda yetiştirilmektedir. Deney hayvanları 6-8 aylık 8-12 cm büyüklüğündeki kardeş aksolotlardan rasgele seçilmektedir. Merkezi sinir sisteminde, kolda ya da kuyrukta oluşturulan hasar sonrası rejenerasyonunun farklı zaman aralıklarında örnekler alınmıştır. Örnek alımı sonrası geleneksel yöntemlerle yahut kit aracılıklı DNA/RNA/Protein izolasyonu yapılmış ve bu izolasyonları da takiben yeni nesil omiks teknolojileri kullanılarak gen ifadesi (transkriptom, proteom ve miRNA düzeyinde) ve mikrobiyom analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Yapılan çalışmalar aksolotun metamorfoza uğramasıyla rejenerasyon kapasitesinin düştüğünü göstermiştir. Uzuv rejenerasyonunda rejenerasyonun metamorfoz sonrası durması gözlenmişken, merkezi sinir sistemi rejenerasyonunun ise yavaşladığı görülmüştür. Metamorfoz ile gelen bu değişimin hücre bölünmesi dinamiği, ECM yapısının organizasyonu ve immün sistem ile ilişkili yollardaki değişimlerden kaynaklı olduğu not edilmiştir.

Sonuç: Aksolot yüksek rejenerasyon kapasitesini ampütasyon sonrası yüksek hücre bölünmesi ve hücreler arası sinyal yollarının aktifleşmesi ile sağlamaktadır. Bu yollara ek olarak immün sistemin de rejenerasyon üzerinde etkili olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Aksolot, rejenerasyon, yeni nesil dizileme, proteomiks, dolaşımdaki miRNA

**Bu çalışmalar TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (Proje No: 215S526 ve 315S027).

[KK-06]

Shock Models in Experimental Animals Deney Hayvanlarında Şok Modelleri

Uğur Aksu

Istanbul University Faculty of Science, Department of Biology, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Shock is a pathological condition characterized by impaired tissue perfusion and organ dysfunction resulting from insufficient oxygen supply or impaired oxygen use. Oxygen deficiency at the cell level leads to increased anaerobic respiration, decreased ATP synthesis, inhibition of NA-K-ATPase, deterioration of membrane stabilization and cell death, respectively. Hemorrhagic shock and septic shock are two of the most common shock types modelled in animals. Regardless of the type of shock, the body temperature measurement, monitoring of respiratory-blood gases and hemodynamic monitoring of animals should be performed after anesthesia for standardization and clinical relevance. Hemorrhagic shock is the result of tissue perfusion insufficiency due to the decrease in circulating blood volume. Hemorrhagic shock animal models are classified as: Fixed pressure hemorrhage, fixed volume hemorrhage, uncontrolled hemorrhage and conscious models. Sepsis is an organ dysfunction due to an uncontrolled host response to infection. If it is not diagnosed and managed early, it may cause septic shock, multiple organ failure and death. Septic shock animal models classified as: Lipopolysaccharide administration, cecal ligation-puncture

and intravascular-intraperitoneal administration of live bacteria models. As a result, a model with all the features of shock observed in humans could not be defined. Hence, new models are needed to develop pathophysiology and new treatment approaches. However, it may be the subject of study by balancing between the clinical relevance, experimental standardization and reproducibility of each model.

Keywords: Shock, animal models, septic shock, hemorrhagic shock

ÖZ

Şok sunulan oksijenin yetersizliği veya bozulmuş oksijen kullanımı sonucunda oluşan doku perfüzyonu ve organ fonksiyon bozukluğu ile karakterize olan patolojik bir durumdur. Hücre düzeyinde oksijen yetersizliği sırasıyla artmış anaerobik solunuma, ATP sentezinde azalmaya, Na-K-ATPazın inhibisyonuna, membran stabilizasyonunda bozulmaya ve sonunda hücre ölümüne yol açar. Hemorajik şok ve septik şok hayvanlarda modellenmiş en yaygın şok tiplerinden ikisidir. Hangi tip şok ile çalışılırsa çalışılsın, anestezi uygulamasından sonra hayvanların vücut ısılarının korunması, solunum ve kan gazlarının takibi ve hemodinamik görüntülemelerini yapılması standardizasyon ve klinik uyumluluk açısından yapılması gerekenlerdendir. Dolaşımdaki kan hacminin azalması nedeniyle doku perfüzyon yetersizliğinin sonucu oluşan tabloya hemorajik şok denir. Hemorajik şok hayvan modelleri; sabit basınçlı kanatma, sabit hacimli kanatma, kontrolsüz kanatma ve ayık hemorajik şok modelleridir. Enfeksiyona karşı oluşan kontrolsüz konak yanıtına bağlı organ fonksiyon bozukluğuna sepsis denir. Erken teşhis edilmez ve yönetilmez ise septik şoka, çoklu organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Septik şok hayvan modelleri; lipopolisakkarit uygulanarak, çekum bağlama-delinerek, damar-periton içerisine canlı bakteri uygulanarak yapılan modellerdir. Sonuç olarak, insanda gözlenen şokun tüm özelliklere sahip tek bir model tanımlanamamıştır. Patofizyolojinin ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesi için yeni hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Buna rağmen her model kendi içinde klinik uyumu, deneysel standardizasyonu ve tekrarlanabilirliği arasında bir denge sağlanarak çalışma konusu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Şok, hayvan modelleri, septik şok, hemorajik şok