

PARKINSON HASTALIĞININ DENEYSEL NÖROTOKSİN MODELLERİ

Elif KARABACAK ^{*a}

^a SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye

*Sorumlu Yazar; Elif KARABACAK, E-Posta: elifkarabacak2010@hotmail.com

ÖZET

Parkinson hastalığı, bazal gangliyonlardaki dopaminin azalması sonucu gelişen nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak Parkinson hastalığının temelinde nöroinflamasyonun olduğu bilinen bir gerçektir. Deneysel modellerde kullanılan bütün nörotoksinler, nigrostriatal yolda nöroinflamasyon cevabını oluşturmaktadır. Ayrıca, bradikinezi, rijidite ve gönüllü harekete başlama/sıralama bozukluğu da meydana gelmektedir. Dolayısıyla, Parkinson hastalığı için olası terapötikleri değerlendirmek, hastalıkla ilişkili patolojileri anlamak için hayvan modelleri gereklidir. Motor bozuklukları ölçmede basit ve kolay olması da hayvan modelleriyle çalışmayı daha cazip hale getirmiştir. Bu derlemede, Parkinson hastalığı araştırmalarında kullanılan nörotoksin hayvan modelleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler

- Parkinson hastalığı,
- Nörotoksinler,
- Hayvan modelleri.

Makale Hakkında

Derleme Makale

Gönderim Tarihi

13.02.2023

Kabul Tarihi

10.11.2023

NEUROTOXINS-INDUCED ANIMALS MODELS of PARKINSON'S DISEASE

Elif KARABACAK^a

^a SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye

* Corresponding Author; Elif KARABACAK, E-Posta: elifkarabacak2010@hotmail.com

Keywords

- Parkinson's disease,
- Neurotoxins,
- Animal models.

Article Info

Review article

Received

13.02.2023

Accepted

10.11.2023

ABSTRACT

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder, occurring because of reduction of dopamine levels in the basal ganglia. The pathogenesis of the disease is not fully understood. However, it is a known fact that neuroinflammation is the basis of Parkinson's disease. All neurotoxins used in experimental models constitute the neuroinflammation response in the nigrostriatal pathway. In addition, bradykinesia, rigidity, and voluntary movement initiation/sequence disorder also occur. Thus, animal models are necessary to evaluate possible therapeutics for Parkinson's disease and to understand disease-associated pathologies. The fact that it is simple and easy to measure motor disorders has also made it more attractive to work with animal models. In this review, animal models of neurotoxins used in Parkinson's disease research were examined.

Nörotoksin temelli modellerin, primatlar ve rodentlerde striatal dopamin eksikliği ve geri-dönüşümsüz dopaminerjik nöron ölümünü tekrarlamada en etkili yöntem olduğu bildirilmiştir. Bunlar özellikle oksidatif stres mekanizmalarıyla sitotoksiteyi indüklemesi bakımından dikkat çekicidir (1).

1. MPTP modeli

MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin), 1982 yılında kazara keşfedilmiştir (11, 12). Genç bağımlıların “sentetik heroin” (MPPP; 1-metil-4-fenil-propion- oksipiperidin’in i.v. olarak enjekte etmelerinden sonra idiyopatik Parkinson benzeri sendrom geliştiği bildirilmiştir (11). Daha sonra araştırmacılar, kaliforniyalı bağımlıların PH semptomlarını göstermesinin nedenini bulmuşlardır (13); MPTP, bu etkiden sorumlu nörotoksik kontaminanttır (11). Bu bileşik, ilk kez insanlarda Parkinson benzeri etki oluşturan ajan olarak tanımlanmıştır (14). Son derece lipofilik olan bu bileşik, sistemik enjeksiyon ile kan beyin bariyerini (KBB) geçebilmektedir (1, 12, 13, 15, 16). Farelerin özellikle C57 siyah ve Swiss Webster türlerinin MPTP’ye duyarlı olduğu bildirilmiştir (4). Buna ek olarak; MPTP’e sıçanların duyarlı olmadığı, bileşiğin bu hayvanlarda önemli bir dopaminerjik nörodejenerasyon oluşturmadığı belirtilmiştir (4, 17). Bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir (18, 19). Günümüzde MPTP, s.c. veya i.v. olarak uygulanmaktadır (12, 20).

88

1.1. Etki mekanizması

MPTP, astrositler ve endotelde metabolize olmaktadır (1); önce monoamin oksidaz-B (MAO-B) tarafından 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridinyum (MPDP⁺)’a, sonra, aktif nörotoksik 1-metil-4-fenilpridinyum (MPP⁺)’a dönüştürülmektedir (14, 20). MPP⁺, ekstraselüler alana salınmakta (15) ve burada DAT aracılığıyla dopaminerjik nöronlara alınmaktadır (Şekil-1) (15, 16, 21). Öncelikle mitokondride biriktiği (4, 15) ve onun mitokondriyal respiratuar zincirin kompleks I, III ve IV’ü ile etkileştiği belirtilmiştir (1). Böylece elektron transport zincirinin inhibe edilmesiyle (Şekil-1) ATP üretiminde azalmaya (1, 4, 16) ve reaktif oksijen türleri (ROT) miktarında artmaya sebep olmakta, ardından da hücre ölüm yollarını aktive etmektedir (15).

1.2. Sonuçları

MPTP modelinde dopaminin azalmasıyla birlikte nigrostriatal yolağın bilateral dejenerasyonu olmakta, substantia nigra (SN)’daki ekstraselüler glutamat miktarı artmaktadır (15). Modeldeki hücre ölümünün 12-72 saat içerisinde başladığı ve 28 gün boyunca da devam ettiği belirtilmektedir. MPTP’nin (\pm probenesid) 25-40 mg/kg/gün olarak 5 gün boyunca subakut uygulamasının SN pars kompakta’da %60 oranında hücre kaybına neden olduğu ve striatal dopaminin ise %76 kadarının azaltığı ifade edilmiştir. MPTP uygulanan farelerin SN’lerinde asetilkolin miktarının yükseldiği, glutatyon seviyesinin de önemli ölçüde azaldığı rapor edilen veriler arasındadır (4). Farelere kronik uygulamasının yaşayan SN pars kompakta nöronlarında Lewy cisim-benzeri inklüzyon şekillerini indükleyebildiği belirtilmiştir (22). Ayrıca hastalığın patolojisindeki nöroinflamasyonla ilişkili olarak; SN ve striatumda astroglial reaksiyonun olduğundan (23) ve özellikle nöronal ölümden önce mikrogial aktivasyonun olduğundan da bahsedilmiştir. Primatlara MPTP uygulamasının, PH’nin patolojik özelliklerine çok yakından benzeyen bir model olduğu belirtilmiştir. Parkinson hastalarında gözlenen nigrostriatal dopamin depleksiyonu ve ekstrasriatal dopamin, noradrenalin ve serotonin değişikliklerini de indüklediği ifade edilmiştir. Bu model dinlenim tremoru dışında kişide gözlenen motor semptomlara (akinezi, bradikinezi, rijidite ve postural abnormalite) çok yakından benzemektedir (1).

2. 6-OHDA Modeli

6-hidroksi dopamin (6-OHDA), dopaminin hidroksillenmiş analogudur (4, 18) ve rodentlerde nigrostriatal dejenerasyonu indüklemek amacıyla kullanılmaktadır (15). Bu bileşik, KBB'ini etkili bir şekilde geçemez (4, 8, 9, 12, 18). Bu yüzden, SN pars

kompakta veya striatuma direkt enjeksiyonunun gerektiği belirtilmiştir (4, 8). İlk kez 1968 yılında Ungerstedt tarafından SN pars kompakta içerisine 6-OHDA'nın enjeksiyonu yapılmıştır (8).

2.1. Etki Mekanizması

6-OHDA dopamin taşıyıcısına yüksek afinitesi bulunmakta ve bu yüzden dopamin nöronlarına alınmaktadır (1, 18). Nöronlarda sitozolde biriken bu bileşiğin yüksek oranda hidrojen peroksit oluşumunu artıran oto-oksidayona uğradığı, (18, 22) oksidatif strese neden olan ROT'a hızlı bir şekilde okside olduğu bildirilmiştir (1, 15) 6-OHDA, mitokondride birikerek kompleks I aktivitesini inhibe etmekte (18) ve nöronlarda transport zinciri inhibisyonuna neden olmaktadır (1, 15). Diğer taraftan 6-OHDA'nın indüklediği hücre apoptozisinden sorumlu moleküler mekanizmaların açık olmadığı belirtilmiştir (24).

2.2. Sonuçları

6-OHDA'nın intraserebral infüzyonu nigrostriatal dopaminerjik nöronların yoğun harabiyetine sebep olmakta ve PH'deki motor ve biyokimyasal disfonksiyonları araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (25).

6-OHDA, genellikle SN veya striatuma unilateral olarak enjekte edilmektedir (1, 20). Unilateral 6-OHDA modeli, "hemiparkinson modeli" olarak da bilinir (11). Striatum içerisine bilateral enjeksiyonun unilateral enjeksiyona göre ciddi adipsi, afaji ve hatta ölümlerin daha sık yaşandığı belirtilmiştir (8, 12, 19, 20, 22). Ayrıca; unilateral enjeksiyon, lezyonlu hemisfer ile intakt kontralateral hemisferin karşılaştırılarak moleküler parametrelerin ve nöron ölümünün değerlendirilmesine imkan vermektedir. Bu modelde; dopamin depleasyonu, davranış bozuklukları ve motor semptomlara neden olan hücre ölümü yüzdesi değerlendirilebilmektedir (1). Bir çalışmada unilateral 6-OHDA uygulamasının ardından amfetamin veya apomorfin ile gözlenen dönme davranışının, indüklenen SN pars kompakta ve striatal lezyonun boyutunu ölçtüğünden söz edilmiştir. Bu dönme hareketi, olası PH ile ilgili terapötiklerin etkilerini test etmek için kullanılmaktadır (8). Diğer taraftan lezyonun büyüklüğü; enjeksiyon alanına, kullanılan hayvan türlerine ve enjekte edilen 6-OHDA miktarına bağlıdır (11, 12).

SN, medial forebrain bundle veya striatuma 6-OHDA enjeksiyonlarından ilk 24 saat içerisinde dopamin nöronlarının ölmeye başladığı (19, 20), striatal dopamin miktarındaki maksimum azalmanın (çoğu çalışmada kalan striatal dopamin içerik kontrole göre %20'den daha azdır) da lezyondan 3-4 gün sonra görüldüğü bildirilmiştir (19). Ek olarak, 6-OHDA modeli özelliklerinden gliozisin olduğunu söyleyebiliriz. 6-OHDA infüzyonundan sonra, striatuma ilk hafta gözlenen ve 3 haftaya kadar da devam edebilen belirgin mikroglyal aktivasyonun olduğu belirlenmiştir (22). Ayrıca, 6-OHDA uygulaması striatal glutatyon ve süperoksit dismutaz enzim aktivitesini azaltmaktadır (11). Ancak, ne Lewy cisimleri (1, 12, 19) ne de olfaktori eksikliklerinin 6-OHDA uygulanan hayvanlarda gözlenmediği belirtilmiştir (1).

3. LPS Modeli

Lipopolisakkarit (LPS), ilk olarak gram negatif bakterilerin dış hücre membranında bir bileşen olarak keşfedilmiştir (26). LPS, bakteriyel endotoksin olup sıçanların nigrostriatal yollarına direkt olarak infüze edilmesiyle yoğun enflamasyon oluşturur. İntranigral enjeksiyonu mikroglyal aktivasyonuna (18, 23) ve dopaminerjik sistem dejenerasyonuna sebep olmaktadır. LPS, sıçan striatumuna enjekte edilerek, nigrostriatal yolağın ilerleyici dejenerasyonunu indüklemektedir. Hunter ve ark. yaptıkları bir çalışmada, intrastriatal yapılan LPS enjeksiyonunun doza (5, 7,5 ve 10 µg/µl) bağlı şekilde SN'deki TH-pozitif hücre kaybına (sırasıyla %23, %45

ve %61) neden olduğunu göstermişlerdir (27). Ayrıca bu modelde, α -sinüklein ve ubiquitin birikimi ve amfetamin uygulamasıyla gözlenen ipsilateral rotasyonel davranışı gözlenebileceğinden de söz edilmiştir (18).

4. Pestisit/Herbisit Modelleri

4.1. Rotenon modeli

Rotenon, tarımda kullanılan bir pestisitir (1). Hem insektisid hem de herbisid olan bu bileşik, son derece lipofiliktir ve KBB'ini geçer (1, 8, 15). Rotenon modelinin, 2000 yılından beri çoğu araştırma grubu tarafından dünya genelinde aktif olarak kullanılmaktadır (28).

Kolaylıkla nöronlara difüze olabilen bu bileşik (15), mitokondri gibi subselüler organellerde birikerek (19) mitokondriyal respiratuar zincir kompleks I'ı inhibe eder (1, 8, 15). Fakat, MPTP gibi değil; onun hücre içine girişi bir taşıyıcıya bağlı değildir (1). Bir çalışmada, düşük doz rotenonun (1.5 veya 2.5 mg/kg, i.p.) sıçanlara günlük olarak uygulandığı ve 20 gün sonra parkinsonizm belirtileri olan nitrik oksit ve peroksidaz ürünlerinin beyinde özellikle striatumda yüksek bulunduğu ifade edilmiştir. 60 gün sonra da rotenonun dopaminerjik nöronları tahrip ettiğinden de bahsedilmiştir (10). Rotenon uygulanan sıçanlarda striatum ve SN'lerinde mikroglial aktivasyonda artış olduğu (15), nigrostriatal sistemde α -sinükleini olan Lewy cisimlerinin gözlemlendiği (kronik düşük doz rejiminde, sistemik uygulama ile) bildirilmiştir (1). Bu modelle yapılan dejenerasyon yavaş başlamaktadır ve nöroprotektif stratejileri çalışmak için uygun olabilir (10). Ancak, nigrostriatal sistemdeki dopamin depleasyonu üzerine etkisinin zayıf olduğu ifade edilmiştir (8).

4.2. Parakuat modeli

Parakuat (N,N'-dimetil-4,4'-bipiridinyum), nonselektif bipiridildir (15) ve tarımda yaygın olarak kullanılan bir herbisiddir (8, 12). Bu bileşik, MPP⁺e yapısal olarak benzemektedir (8, 12, 13, 26). Dopamin nöronları için son derece selektiftir. Mikroglial aktivasyona sebep olmaktadır (15).

Parakuatın, kompleks I'ı inhibe edebildiği ve redoks döngüsü ile de indirekt olarak mitokondri toksisitesine neden olduğu bildirilmiştir (4). Onun, ROT özellikle süperoksid, hidrojen peroksid ve hidroksil radikali oluşumuna sebep olarak oksidatif stres aracılığıyla zararlı etkilerini gösterdiği belirtilmiştir (8).

İntraserebral enjeksiyonu striatal dopamin miktarını azaltmakta ve dopamin nöronlarının kaybına sebep olmaktadır. Bu modelde indüklenebilir nitrik oksit sentaz ve lipid peroksidasyonundaki artış da rapor edilmiştir (15). Parakuatın PH araştırmacıları için önemi; SN pars kompaktadaki dopamin nöronlarında Lewy-benzeri cisimlerin varlığını indüklemesidir (8,29).

SONUÇ

Hayvan modellerinin, PH'nin etiopatogenezisi tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, nörodejeneratif sürecin altında yatan hücresel ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağladığı bilinmektedir (1,2). Nörodejeneratif insan hastalıkları heterojen olduğundan hayvan modellerinin bu sürecin senaryosunu maalesef tam olarak yansıtmadığı bilinmektedir. PH olanların çoğunun ailesel değil de sporadik olması sebebiyle genetik ve transgenik hayvan modellemesinden ziyade, nörotoksin hayvan modellemelerinin geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Hayvan modellemelerin geliştirilmesinin aynı zamanda ilgili hastalığın tedavisine yönelik ilaç denemelerinde de önemli bir ilerleme olacağı söyleyebiliriz.

KAYNAKÇA

1. Ribeiro FM, Camargos ER, de Souza LC, Teixeira AL: Animal models of neurodegenerative diseases. *Revista brasileira de psiquiatria* 2013, 35 Suppl 2:S82- 91.
2. Baptista MA, Dave KD, Sheth NP, De Silva SN, Carlson KM, Aziz YN, Fiske BK, Sherer TB, Frasier MA: A strategy for the generation, characterization and distribution of animal models by The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. *Disease models & mechanisms* 2013, 6:1316-1324.
3. Kaakkola S, Teravainen H: Animal models of parkinsonism. *Pharmacology & toxicology* 1990, 67:95-100.
4. Duty S, Jenner P: Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *British journal of pharmacology* 2011, 164:1357-1391.
5. Grigor'ian GA, Bazian AS: [The experimental models of Parkinson's disease in animals]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2007, 38:80-88.
6. Jackson-Lewis V, Blesa J, Przedborski S: Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2012, 18 Suppl 1:S183-185.
7. Chesselet MF, Richter F: Modelling of Parkinson's disease in mice. *The Lancet Neurology* 2011, 10:1108-1118.
8. Jackson-Lewis V, Blesa J, Przedborski S: Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2012, 18 Suppl 1:S183-185.
9. Glajch KE, Fleming SM, Surmeier DJ, Osten P: Sensorimotor assessment of the unilateral 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Behavioural brain research* 2012, 230:309-316.
10. Schmidt WJ, Alam M: Controversies on new animal models of Parkinson's disease pro and con: the rotenone model of Parkinson's disease (PD). *Journal of neural transmission Supplementum* 2006:273-276.
11. Schober A: Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell and tissue research* 2004, 318:215-224.
12. Blesa J, Phani S, Jackson-Lewis V, Przedborski S: Classic and new animal models of Parkinson's disease. *Journal of biomedicine & biotechnology* 2012, 2012:845618.
13. Tieu K: A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2011, 1:a009316.
14. Smeyne RJ, Jackson-Lewis V: The MPTP model of Parkinson's disease. *Brain research Molecular brain research* 2005, 134:57-66.
15. Taylor JM, Main BS, Crack PJ: Neuroinflammation and oxidative stress: coconspirators in the pathology of Parkinson's disease. *Neurochemistry international* 2013, 62:803-819.
16. Yokoyama H, Kuroiwa H, Kasahara J, Araki T: Neuropharmacological approach against MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)-induced mouse model of Parkinson's disease. *Acta neurobiologiae experimentalis* 2011, 71:269-280.
17. Bazzu G, Calia G, Puggioni G, Spissu Y, Rocchitta G, Debetto P, Grigoletto J, Zusso M, Migheli R, Serra PA, et al: alpha-Synuclein- and MPTP-generated rodent models of Parkinson's disease and the study of extracellular striatal dopamine dynamics: a microdialysis approach. *CNS & neurological disorders drug targets* 2010, 9:482-490.
18. Blandini F, Armentero MT: Animal models of Parkinson's disease. *The FEBS journal* 2012, 279:1156-1166.
19. Bove J, Prou D, Perier C, Przedborski S: Toxin-induced models of Parkinson's disease. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2005, 2:484-494.
20. Bove J, Perier C: Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2012, 211:51-76.
21. Hare DJ, Adlard PA, Doble PA, Finkelstein DI: Metallobiology of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity. *Metallomics : integrated biometal science* 2013, 5:91-109.
22. Blandini F, Armentero MT, Martignoni E: The 6-hydroxydopamine model: news from the past. *Parkinsonism & related disorders* 2008, 14 Suppl 2:S124-129.

23. Hirsch EC, Hunot S: Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet Neurology* 2009, 8:382-397.
24. Li J, Fan Y, Zhang YN, Sun DJ, Fu SB, Ma L, Jiang LH, Cui C, Ding HF, Yang J: The Raf-1 inhibitor GW5074 and the ERK1/2 pathway inhibitor U0126 ameliorate PC12 cells apoptosis induced by 6-hydroxydopamine. *Die Pharmazie* 2012, 67:718- 724.
25. Simola N, Morelli M, Carta AR: The 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neurotoxicity research* 2007, 11:151-167.
26. Ramsey CP, Tansey MG: A survey from 2012 of evidence for the role of neuroinflammation in neurotoxin animal models of Parkinson's disease and potential molecular targets. *Experimental neurology* 2014, 256:126-132.
27. Hunter, R. L., Cheng, B., Choi, D. Y., Liu, M., Liu, S., Cass, W. A., & Bing, G. (2009). Intrastriatal lipopolysaccharide injection induces parkinsonism in C57/B6mice. *Journal of Neuroscience Research*, 87(8), 1913-1921.
28. Johnson ME, Bobrovskaya L: An update on the rotenone models of Parkinson's disease: Their ability to reproduce the features of clinical disease and model gene-environment interactions. *Neurotoxicology* 2014.
29. Huang CL, Lee YC, Yang YC, Kuo TY, Huang NK: Minocycline prevents paraquat-induced cell death through attenuating endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction. *Toxicology letters* 2012, 209:203-210.