

# 35.

## BÖLÜM

# HİPERLİPİDEMİ HAYVAN MODELLERİ

Ömer KERTMEN<sup>1</sup>

Ateroskleroz, birçok çevresel ve genetik durumun etkili olduğu ilerleyici bir hastalıktır. Başta koroner arter hastalığı (KAH) olmak üzere serebral arter hastalığı, periferik arter hastalığı gibi devletlerce alınan önlemler, telkin edilen yaşam şekli değişiklikleri ve uygulanan birçok tedaviye rağmen hala tüm toplumlarda en fazla mortalite ve morbidite kaynağı olan hastalıkların sebebi olduğu için de önlenmesi/geciktirilmesi gereken ciddi bir halk sağlığı sorunudur (1).

Ateroskleroz, başlıca elastik ve musküler arterlerin intimal tabakasını etkileyen bir süreçtir. En erken görülen lezyon, yoğun lipid partikülleri ile yüklü makrofajların (köpük hücreleri) ve T lenfositlerin subendotelial birikimidir. Bunu yaşamın ilk on yılında aortta, daha sonra sırası ile koroner arterler ve serebral arterlerde görülmeye başlanan yağlı çizgilenmeler izler. Zaman içerisinde artan inflamasyon, hücre yıkım ürünleri, hücre içi ve hücre dışı lipid partikülleri ile ilerleyen bu lezyonlar tıkaçıcı arter hastalığı ile sonuçlanırlar (2).

Hiperlipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişiminde ve ilerleşişinde en önemli faktör olarak öne çıkmaktadır. Total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) düzeyleri ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasında güçlü, bağımsız ve ilerleyici bir doğru orantılı ilişki saptanmıştır. Bu ilişki cinsiyetten bağımsız olarak tüm yaş gruplarında ortaya konmuştur (3). Dolaşımda fazla miktarda bulunan LDL oksidasyon, agregasyon ve immün komplekslerle birleşme gibi reaksiyonlar sebebi ile arteriyal endotel ve altındaki düz kas hücrelerine ciddi zarar verir ve bu bölgelerdeki dejenerasyonunun majör sebebidir (4, 5). Damar duvarındaki zedelenme zamanla inf-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Artvin Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

lizma bozuklukları geliştiği saptanmıştır. Yapılan histopatolojik incelemelerde deneklerin karaciğer, böbrek ve pankreas yapılarında bozulma saptanmış; hem insülin hem glukagon salınımında azalma izlenmiştir. Normal diyetle beslendiğinde ciddi hipoglisemik olan ve 5-9 gün içerisinde ölen hayvanlara intavenöz glukoz solüsyonu verilmiş ancak onlarda 10 gün içerisinde ölmüştür. Glukoz takviyesinin deneklerin ömrünü kısa bir süre daha uzatmaktan başka fayda göstermemesi hipoglisemi dışında başka metabolik patolojilerin de geliştiğini düşündürmektedir. Yine ApoC2 transgenetik hamsterlarla yapılan bir modellemede bu deneklere doğumdan itibaren normal ApoC2 ve lipoprotein lipaz aktivitesine sahip hamsterlardan sağlanan plazma sürekli olarak enjekte edilmiş ve hayvanlar,hipertrigliseridemik plazma lipid tablosu devam etmesine rağmen doğal yaşam sürelerine ulaşmışlardır (42).

Bunların dışında çeşitli ilaç tedavilerinin yan etkilerinden yararlanılarak hipertrigliseridemi oluşturulan modellemelerde vardır. Bunlardan en bilineni tavşan modelinde oral bifendat takviyesi ile oluşturulan trigliserid yksekligi modelidir (43).

Geliştirilen tedavi yöntemleri ve önlemlerle birlikte azalmış olsa da, hala tüm dünyada ölümlerin en başlıca sebebi ateroskleroz kaynaklı hastalıklar olmaya devam etmektedir. Bu sebeple aterosklerozun majör sebebi olan hiperlipideminin tüm yönleri ile iyi bilinmesi, kontrol altına alınması ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Günümüze kadar yapılan hayvan çalışmaları insan lipid metabolizmasını, genetik alt yapısını, kalıtsal dislipidemilerin mekanizmalarını daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Ayrıca diyetin lipid profiline etkisinin tanınlanmasında ve çeşitli tedavi modellerinin geliştirilmesinde de önemli adımlar atılmasına sebep olmuştur. Yakın gelecekte de hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıkların daha iyi anlaşılmasına, primer ve sekonder korumaya yönelik daha etkili tedavi seçeneklerinin bulunmasına yönelik beklentiler hayvan modellemelerinin ana motivasyonlarından biri olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362(6423):801-9.
3. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 1986;256(20):2823-8.
4. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(9):2995-8.

5. Yla-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, Parthasarathy S, Carew TE, Butler S, et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest.* 1989;84(4):1086-95.
6. Morel DW, Hessler JR, Chisolm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *J Lipid Res.* 1983;24(8):1070-6.
7. Wouters K, Shiri-Sverdlov R, van Gorp PJ, van Bilsen M, Hofker MH. Understanding hyperlipidemia and atherosclerosis: lessons from genetically modified apoe and ldlr mice. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(5):470-9.
8. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia--epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(2):482.
9. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial hypercholesterolemia. *Cardiol Clin.* 2015;33(2):169-79.
10. Gabelli C, Gregg RE, Zech LA, Manzato E, Brewer HB, Jr. Abnormal low density lipoprotein metabolism in apolipoprotein E deficiency. *J Lipid Res.* 1986;27(3):326-33.
11. Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, Sampietro T. Tangier disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012;12(5):303-11.
12. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care.* 2017;23(9 Suppl):S139-S48.
13. Nakashima Y. Treatment of hyperlipidemia. *Intern Med.* 2000;39(10):765-72.
14. Fazio S, Linton MF. Mouse models of hyperlipidemia and atherosclerosis. *Front Biosci.* 2001;6:D515-25.
15. Poledne R, Jurcikova-Novotna L. Experimental models of hyperlipoproteinemia and atherosclerosis. *Physiol Res.* 2017;66(Suppl 1):S69-S75.
16. Moghadasian MH, Frohlich JJ, McManus BM. Advances in experimental dyslipidemia and atherosclerosis. *Lab Invest.* 2001;81(9):1173-83.
17. Paigen B, Morrow A, Brandon C, Mitchell D, Holmes P. Variation in susceptibility to atherosclerosis among inbred strains of mice. *Atherosclerosis.* 1985;57(1):65-73.
18. Ishida BY, Blanche PJ, Nichols AV, Yashar M, Paigen B. Effects of atherogenic diet consumption on lipoproteins in mouse strains C57BL/6 and C3H. *J Lipid Res.* 1991;32(4):559-68.
19. Yang BC, Phillips MI, Mohuczy D, Meng H, Shen L, Mehta P, et al. Increased angiotensin II type 1 receptor expression in hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(9):1433-9.
20. Bocan TM, Mueller SB, Mazur MJ, Uhlendorf PD, Brown EQ, Kieft KA. The relationship between the degree of dietary-induced hypercholesterolemia in the rabbit and atherosclerotic lesion formation. *Atherosclerosis.* 1993;102(1):9-22.
21. Rudel LL, Parks JS, Hedrick CC, Thomas M, Williford K. Lipoprotein and cholesterol metabolism in diet-induced coronary artery atherosclerosis in primates. Role of cholesterol and fatty acids. *Prog Lipid Res.* 1998;37(6):353-70.
22. Guidry MA, Geer JC, Robertson WB. Lipid Pattern in Experimental Canine Atherosclerosis. *Circ Res.* 1964;14:61-72.
23. Taylor JM, Fan J. Transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. *Front Biosci.* 1997;2:d298-308.
24. Fan J, Wang J, Bensadoun A, Lauer SJ, Dang Q, Mahley RW, et al. Overexpression of hepatic lipase in transgenic rabbits leads to a marked reduction of plasma high density lipoproteins and intermediate density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(18):8724-8.
25. Thuren T, Weisgraber KH, Sisson P, Waite M. Role of apolipoprotein E in hepatic lipase catalyzed hydrolysis of phospholipid in high-density lipoproteins. *Biochemistry.* 1992;31(8):2332-8.
26. Yamanaka S, Balestra ME, Ferrell LD, Fan J, Arnold KS, Taylor S, et al. Apolipoprotein B mRNA-editing protein induces hepatocellular carcinoma and dysplasia in transgenic animals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(18):8483-7.

27. Hoeg JM, Santamarina-Fojo S, Berard AM, Cornhill JF, Herderick EE, Feldman SH, et al. Overexpression of lecithin:cholesterol acyltransferase in transgenic rabbits prevents diet-induced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(21):11448-53.
28. Ishibashi S, Brown MS, Goldstein JL, Gerard RD, Hammer RE, Herz J. Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery. *J Clin Invest*. 1993;92(2):883-93.
29. Ishibashi S, Goldstein JL, Brown MS, Herz J, Burns DK. Massive xanthomatosis and atherosclerosis in cholesterol-fed low density lipoprotein receptor-negative mice. *J Clin Invest*. 1994;93(5):1885-93.
30. Masucci-Magoulas L, Goldberg IJ, Bisgaier CL, Serajuddin H, Francone OL, Breslow JL, et al. A mouse model with features of familial combined hyperlipidemia. *Science*. 1997;275(5298):391-4.
31. Kim E, Young SG. Genetically modified mice for the study of apolipoprotein B. *J Lipid Res*. 1998;39(4):703-23.
32. Purcell-Huynh DA, Farese RV, Jr., Johnson DF, Flynn LM, Pierotti V, Newland DL, et al. Transgenic mice expressing high levels of human apolipoprotein B develop severe atherosclerotic lesions in response to a high-fat diet. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2246-57.
33. Powell-Braxton L, Veniant M, Latvala RD, Hirano KI, Won WB, Ross J, et al. A mouse model of human familial hypercholesterolemia: markedly elevated low density lipoprotein cholesterol levels and severe atherosclerosis on a low-fat chow diet. *Nat Med*. 1998;4(8):934-8.
34. Lawn RM, Wade DP, Hammer RE, Chiesa G, Verstuyft JG, Rubin EM. Atherogenesis in transgenic mice expressing human apolipoprotein(a). *Nature*. 1992;360(6405):670-2.
35. Williamson R, Lee D, Hagaman J, Maeda N. Marked reduction of high density lipoprotein cholesterol in mice genetically modified to lack apolipoprotein A-I. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(15):7134-8.
36. Li H, Reddick RL, Maeda N. Lack of apoA-I is not associated with increased susceptibility to atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb*. 1993;13(12):1814-21.
37. McNeish J, Aiello RJ, Guyot D, Turi T, Gabel C, Aldinger C, et al. High density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(8):4245-50.
38. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet*. 1999;22(4):336-45.
39. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res*. 2002;43(12):1997-2006.
40. Goldberg IJ, Scheraldi CA, Yacoub LK, Saxena U, Bisgaier CL. Lipoprotein ApoC-II activation of lipoprotein lipase. Modulation by apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem*. 1990;265(8):4266-72.
41. Sakurai T, Sakurai A, Vaisman BL, Amar MJ, Liu C, Gordon SM, et al. Creation of Apolipoprotein C-II (ApoC-II) Mutant Mice and Correction of Their Hypertriglyceridemia with an ApoC-II Mimetic Peptide. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;356(2):341-53.
42. Gao M, Yang C, Wang X, Guo M, Yang L, Gao S, et al. ApoC2 deficiency elicits severe hypertriglyceridemia and spontaneous atherosclerosis: A rodent model rescued from neonatal death. *Metabolism*. 2020;109:154296.
43. Pan, S. Y., Yang, R., Han, Y. F., Dong, H., Feng, X. D., Li, N., ... & Ko, K. M. (2006). High doses of bifendate elevate serum and hepatic triglyceride levels in rabbits and mice: animal models of acute hypertriglyceridemia. *Acta Pharmacologica Sinica*, 27(6), 673-678.