

ROMATOİD ARTRİT HAYVAN MODELLERİ

13 BÖLÜM

Melda ULAŞ GÜNCAN

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) eklem inflamasyonu, eklem ağrısı ve yorgunluk ile karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Kemik ve kıkırdak hasarı neticesinde deformite ve destrüksiyona yol açabilir. Tedavi edilmediği takdirde fonksiyon kaybına ve iş gücü kaybına yol açabilmekte, hastanın yaşam kalitesini düşürebilmektedir. Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık görülür.¹ RA'nın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte başlangıcı ve seyrinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Sinovyal hücre proliferasyonu ve fibrosis, pannus formasyonu, kıkırdak doku ve kemik erozyonu hastalık sürecinde devam eder. RA'nın patogenezinde IL-6, IL-1 ve TNF- sitokinleri rol oynar.² RA hastalarının yaklaşık %70'inde otoantikor pozitifliği vardır. Seropozitif RA kemik erozyonu ve eklem hasarı açısından artmış risk içermektedir. Romatoid faktör ve anti-sitrüllinlenmiş protein antikolları (anti-CCP) RA'da en sık görülen ve tanıda kullanılan antikordur. Buna ek olarak RA'da anti-kollagen tip-2 antikolları ve anti-karbamilat protein antikolları (anti-CarP) gibi postranslasyonel modifikasyon antikolları tanımlanmıştır.³

Günümüzde pekçok hastalığın patogenezinin tam olarak anlaşılabilmesinde hayvan modelleri oldukça gereklidir. Hayvan modelleri durum-

ları taklit eder ve insandaki hastalık durumuna benzerlik gösterir. RA'nın insanlardaki patojenik sürecini anlamak içinde hayvan modelleri gerekli ve yardımcı araçlardır. Bu hayvan modelleri mevcut ve yeni ilaçların gücünü, etkinliğini ve güvenliğini test etmede de oldukça önemlidir. RA'nın patojenik süreci ile ilgili çalışmalar mevcut hedefe yönelik ajanların dışında daha başka terapötik hedefler ve bu hedefler üzerinden yeni ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunur.⁴

RA'da kullanılan hayvan modelleri 2 ana başlık altında incelenir.

A-İmmünizasyon modelleri

B-Transgenik modeller

A-İMMÜNİZASYON MODELLERİ

1-Kollajen İle İndüklenen Artrit (CIA) Modeli

RA'da en çok kullanılan model kollajen ile indüklenen artrit (CIA) modelidir. Fare, sıçan ve primatlarda tip 2 kollajen ile immünizasyon sonrasında polimorfonükleer ve mononükleer hücre inflamasyonu ile sinovit, pannus formasyonu, kemik ve kıkırdak erozyonu ve fibrosis özelliklerine sahip hastalık modeli gelişir.⁵ RA'lı hastaların çoğunda kollajen otoimmünitesinin rolüne işaret eden kesin veriler henüz yoktur. RA'da ço-

fare genomunda mikrodizi analizinde IL-1'nin romatolojik hastalıktaki rolünü araştırmak için kullanılmaktadır. IL-1 pleotropik bir sitokindir bu nedenle bu model ayrıca viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı konakçı savunmalarını içeren çalışmalarda da faydalı olacaktır. Buna ek olarak IL-1'nin IL-1, IL-6 ve COX-2'yı indüklediği bilinmektedir, Bu da bu fare modelini COX-2 inhibitör çalışmalarında oldukça önemli kılmaktadır.⁸

Sonuç

Bu makalede yaygın olarak kullanılan ve ciddi faydalar sağlayan önemli RA hayvan modelleri kapsanmaya çalışıldı. Uzun yıllardır süren araştırmalardan sonra, RA halen spesifik, bir tedavi planı olmayan etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen karmaşık bir hastalık olmaya devam ediyor. Hayvan romatoid artrit modelleri, hedefe yönelik ajanların geliştirilmesinde ve yeni hedefler bulunmasında klinik öncesi araştırmalarda önemli bir rol oynamaktadır. Mevcut birçok hayvan modeli olan CIA, SCW ve son zamanlarda, K / BxN modelinin RA'da yer alan bazı mekanizmaların anlaşılmasında yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Hiçbir hayvan modeli romatoid artrit klinik patolojisini tamamen yansıtmamaktadır. Ancak hastalık gelişimi ve ilerlemesinde önemli bilgiler verdiklerinden şüphe yoktur. Bununla birlikte, bu sınırlamalara rağmen, hayvan modellerinin RA patogenezi ile ilgili değerli bilgiler sağladığı açıktır. Hayvan modelleri, anti romatolojik tedavilerin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamakta ve sitokin inhibisyonu gibi tedavilere yeni yaklaşımlar için yön vermektedir. Hayvan modelleri, insan RA'sına tamamiyle benzemesede birçok yönlerini taklit eden araştırma araçlarıdır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, rat, hayvan modeli

KAYNAKLAR

1. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017; 46:183-196.
2. Rantapää DS, de Jong B, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid

- id factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:2741-9.
3. Krock E, Jurczak A, Svensson IC. Pain pathogenesis in rheumatoid arthritis-what have we learned from animal models? *Pain*. 2018;159:98-109.
4. Tuncel J, Haag S, Hoffmann MH, et al. Animal models of rheumatoid arthritis (I): Pristane-induced arthritis in the rats. *Plos One*. 2016; 11(5): e0155936.
5. Nandakumar KS, Svensson L, Holmdahl R. Collagen type II-specific monoclonal antibody-induced arthritis in mice: description of the disease and the influence of age sex and genes. *Am J Pathol*. 2003;163:1827-1837.
6. Marinova L, William RO, Mason LJ, et al. Dynamics of proinflammatory cytokine expression expression in the joints of mice with collagen-induced arthritis (CIA). *Clin Exp Immunol*. 1997;107:507-512.
7. Bas DB, Su J, Wigerblad G, et al. Pain in rheumatoid arthritis: Models and mechanisms. *Pain Manag*. 2016;6:265-284.
8. McNamee K, Williams R, Seed M. Animal models of rheumatoid arthritis : how informative are they? *Eur J Pharmacol*. 2015;759:278-286.
9. Bevaart L, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Evaluation of therapeutic targets in animal models of arthritis: how does it relate to rheumatoid arthritis ? *Arthritis Rheum*. 2010; 62:2192-2205.
10. Hu Y, Cheng W, Cai W, et al. Advances in research on animal models of rheumatoid arthritis. 2013;32:161-165.
11. Choudhary N, Bhatt KL, Prabhavalkar SK. Experimental animal models for rheumatoid arthritis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2018;40(3):193-200.
12. Vierboom MP, Jonker M, Bontrop RE, et al. Modeling human arthritic diseases in nonhuman primates. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7:145-154.
13. Williams R. (2019). Animal models of rheumatoid arthritis. In Hochberg Marc C. (eds), *Rheumatology* (7th ed., 797-802). Philadelphia: Elsevier.
14. Jochman E, Boettger MK, Anand P, et al. Antigen-induced arthritis in rats is associated with increased growth-associated protein 43-positive intraepidermal nerve fibres remote from the joint. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17:299.
15. Roy T, Ghosh S. Animal models of rheumatoid arthritis : correlation and usefulness with human rheumatoid arthritis. *Indo Amer J Pharm Res*. 2013;3:6131-6142.
16. Bockermann R, Schubert D, Kamradt T, et al. Induction of a B-cell-dependent chronic arthritis with glucose-6-phosphate-isomerase. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:1316.
17. Corr M, Crain B. The role of FcγR signaling in the K/BxN serum transfer model of arthritis. *J Immunol*. 2002;169(11):6604-6609.
18. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor : a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J*. 1991;10:4025.
19. Li P, Schwarz EM. The TNF-α transgenic mouse model of inflammatory arthritis. *Springer Semin Immunopathol*. 2003;25:19-33.

20. Hess A, Axmann R, Rech J, et al. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:3731-3736.
21. Benson AR, McInnes BI, Garside P, et al. Model answers: Rational application of murine models in arthritis research. *Eur J Immunol*. 2018;48(1):32-38.