

DEPRESYONDA HAYVAN MODELLERİ

25 BÖLÜM

Hilal AKKÖPRÜ

1. GİRİŞ

Majör depresif bozukluk(MDB), tüm dünyadaki 300 milyondan fazla insanı etkileyen, mental bozuklukların en yaygın olanı ve engelliliğin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır(1). Geniş fenomenolojik kriterler ve az anlaşılmış nörobiyolojik temeller nedeniyle komplike tanıları olan oldukça heterojen bir klinik hastalıktır(2). MDB DSM-5(Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, amerikan psikiyatri birliği, 2013)' e göre kişinin en az 2 hafta boyunca depresif ruh hali ve/veya anhedoni ile B tanı kümesindeki 7 belirtiden yorgunluk, değersizlik duyguları ve psikomotor ajitasyon veya gerilik gibi en az dördünün eşlik ettiği bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Depresyondaki hastaların yaklaşık % 50'si intihar düşüncesi gösterirken, yaklaşık % 10'u da intihar girişiminde bulunmaktadır(3). Ayrıca MDB' da komorbidite sıklıkla eşlik etmekte ve depresyondaki hastaların büyük bir kısmı(%20-30) ilaç tedavilerine yanıt verememektedir(4).

MDB' da nörotransmitter sistemlerinin, inflamatuvar süreçlerin ve hipotalamik-hipofiz-adrenal(HHA) aksın düzensizliğine dair artan kanıtlar olmasına rağmen, henüz moleküler mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır(5). Ancak bugüne kadar depresyonun altında ya-

tan mekanizmasının araştırılmasında hayvan deneyleri önemli bir rol oynamıştır(6). Hayvan modellerinin kullanımıyla ilgili kuşkulandıran durum hayvan bilşi ve emosyonel durumunun, insanların daha yüksek olan bilişsel ve duygusal kapasitesine benzemede yetersiz kalmasıdır. Ancak yıllar içinde bu modeller, insan depresyonuna benzeyen ve depresyondaki bilişsel davranışların çeşitli yönlerini kapsayacak şekilde rafine edilmiştir(7). Hayvan modelleri aynı zamanda sadece depresyonla ilgili etik kaygılarla ilgili insan çalışmalarındaki engellerden kaçınmak için değil, aynı zamanda yeterli örneklem büyüklüklerinin elde edilmesinde de faydalı olmuştur(8).

Son dönemdeki kanıtlar depresyon insidansına, kompleks sinyalizasyon ağlarındaki değişikliklerin neden olduğu yönündendir(9). Bu ağlar monoamin nörotransmitter sistemleri, nöroendokrin sistem, nörotrofik faktörler, nörogenez, immun sistem değişiklikleri ve epigenetik modifikasyonları kapsamaktadır(4). Ayrıca yapılan çalışmalar genlerin, depresyonun ortaya çıkmasında yaklaşık % 40-50 aracılık ettiğini göstermektedir(10). Belirli bir hayvan modelinde temsil edilebilecek bazı temel depresyon belirtileri analiz edilerek spesifik bir ilaç veya terapi geliştirilebilir ve uygulanabilir. Araştırmacıların hayvanlarda gözlenen tezahürlere dayalı olarak

lar. Tph2 -/- fareleri, KAT' de ki artan hareketsizlikle prodepresif etkiler göstermiştir(78).

Veziküler monoamin taşıyıcı(Vmat); Vmat1 ve Vmat2 olmak üzere iki proteinden oluşur. Kromafin hücreler Vmat1 açısından zengin, Vmat2 esas olarak monoaminergic nöronlarda eksprese edilir. Homozigot Vmat2 -/- farelerinin büyümesi büyük bir yavaşlama gösterir ve doğumdan birkaç gün sonra ölürlür. Ayrıca ciddi derecede bozulmuş monoamin ve veziküler salınım olduğu bulunmuştur.

Öte yandan heterozigot Vmat2 +/- farelerinde ise beyin 5-HT düzeyi % 34 azalmış olmasına rağmen, normal büyüme hızı, beslenme ve üreme davranışı göstererek yaşayabilirler. Ayrıca dopamin ve norepinefrin düzeylerinde önemli bir azalma gösterdikleri bulunmuştur. Vmat2 +/- fareleri, ZYT ve KAT' de artan hareketsizlik ile karakterize belirgin depresif benzerisemtomlar gösterirler. Ve anhedonia, şükroz yanıtı ve öğrenilmiş çaresizlik paradigmasında daha yüksek duyarlılık gösterirler, bu davranışlar antidepresanlar tarafından hafifletilir(4).

8. Sonuç

Depresyon heterojen ve karmaşık bir hastalıktır. Tek başına veya kombinasyon halindeki çeşitli faktörler bir kişiyi depresyona karşı yatkın hale getirebilir. Hayvan modelleri, depresyonun nörobiyolojik temeli için umut verici ve oldukça ihtiyaç duyulan bir yaklaşım sağlamaktadır. Mevcut depresyon kemirgen modellerinin üzüntü, suçluluk, intihar düşünceleri gibi semptomları tamamen yakalayamayacak şekilde bazı sınırlamaları olsa da; bir dereceye kadar depresyonun patogenezi anlamada moleküler, genetik, epigenetik ve çevresel risk faktörlerini araştırmak için önemli araçlar sunmaktadır. Ayrıca antidepresanlar ve tedavi yanıtları için yeni hedeflerin belirlenmesi açısından da kullanılabilir(4).

Farklı modelleme yöntemleri, antidepresanlar üzerine hem avantajları hem de dezavantajları olan farklı deneysel prosedürleri içerir. Bu ne-

denle, sadece tek bir hayvan modeli kullanarak terapötik etkiyi tahmin etmek zordur. Hayvanlarda depresyon insidansını arttırmak için başarılı bir modelleme süreci farklı yöntemlerden oluşmalıdır(6).

Son yıllarda inflamasyon, apoptoz, stres-sinyal yolları, büyüme faktörleri, genetik ve epigenetik regülasyon, çevre ve beslenme ile birlikte diğer hastalık ve komorbidite bileşenlerinin hepsinin depresyonun patofizyolojisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu temel mekanizmalar daha iyi karakterize edildikten ve anlaşıldıktan sonra, yukarıdakileri dikkate alan bireyselleştirilmiş tedaviler tasarlanmalıdır(4).

KAYNAKLAR

1. Depression WJGWHO. Other common mental disorders: global health estimates. 2017;1-24.
2. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. 2017;23(1):28.
3. Kovacs M, Garrison BJAJoP. Hopelessness and eventual suicide: a 10-year prospective study of patients hospitalized with suicidal ideation. 1985;1(42):559-63.
4. Wang Q, Timberlake II MA, Prall K, Dwivedi YJPiN-P, Psychiatry B. The recent progress in animal models of depression. 2017;77:99-109.
5. Nandam LS, Brazel M, Zhou M, Jhaveri DJJFiP. Cortisol and Major Depressive Disorder—Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. 2019;10.
6. Hao Y, Ge H, Sun M, Gao YJIJoMS. Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. 2019;20(19):4827.
7. Nestler EJ, Hyman SEJNn. Animal models of neuropsychiatric disorders. 2010;13(10):1161.
8. Pryce CR, Rüedi-Bettschen D, Dettling AC, Weston A, Russig H, Ferger B, et al. Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: potential animal models in depression research. 2005;29(4-5):649-74.
9. Krishnan V, Nestler EJJN. The molecular neurobiology of depression. 2008;455(7215):894-902.
10. Flint J, Kendler KSJN. The genetics of major depression. 2014;81(3):484-503.
11. Czéh B, Fuchs E, Wiborg O, Simon MJPiN-P, Psychiatry B. Animal models of major depression and their clinical implications. 2016;64:293-310.
12. McKinney WT, Bunney WEJAogp. Animal model of depression: I. Review of evidence: implications for research. 1969;21(2):240-8.
13. ÖZKARTAL C, ARICIOĞLU FJTKJoLA. Deneysel Depresyon Modelleri: Geçerlilik ve Güvenirlilik Kri-

- terleri Üzerine Bir İnceleme. 2017;1(2):95-104.
14. Willner P, Mitchell PJBP. The validity of animal models of predisposition to depression. 2002;13(3):169-88.
15. Hill MN, Hellemans KG, Verma P, Gorzalka BB, Weinberg JJN, Reviews B. Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression. 2012;36(9):2085-117.
16. Belmaker R, Agam GJNEJoM. Major depressive disorder. 2008;358(1):55-68.
17. Elizalde N, García-García AL, Totterdell S, Gendive N, Venzala E, Ramirez MJ, et al. Sustained stress-induced changes in mice as a model for chronic depression. 2010;210(3):393-406.
18. Elizalde N, Pastor PM, Garcia-García ÁL, Serres F, Venzala E, Huarte J, et al. Regulation of markers of synaptic function in mouse models of depression: chronic mild stress and decreased expression of VGLUT1. 2010;114(5):1302-14.
19. Holsboer F, Ising MJAp. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. 2010;61:81-109.
20. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo MJBr. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. 2004;45(2):104-14.
21. Malki K, Keers R, Tosto MG, Lourdasamy A, Carboni L, Domenici E, et al. The endogenous and reactive depression subtypes revisited: integrative animal and human studies implicate multiple distinct molecular mechanisms underlying major depressive disorder. 2014;12(1):73.
22. Ikram H, Haleem DJJPops. Repeated treatment with reserpine as a progressive animal model of depression. 2017;30(3).
23. Ruiz P, Calliari A, Pautassi RMJBBr. Reserpine-induced depression is associated in female, but not in male, adolescent rats with heightened, fluoxetine-sensitive, ethanol consumption. 2018;348:160-70.
24. Antkiewicz-Michaluk L, Wąsik A, Możdżeń E, Romańska I, Michaluk JJNr. Antidepressant-like effect of tetrahydroisoquinoline amines in the animal model of depressive disorder induced by repeated administration of a low dose of reserpine: behavioral and neurochemical studies in the rat. 2014;26(1):85-98.
25. Leith NJ, Barrett RJJP. Effects of chronic amphetamine or reserpine on self-stimulation responding: Animal model of depression? 1980;72(1):9-15.
26. Jarosik J, Legutko B, Unsicker K, und Halbach OvBJEn. Antidepressant-mediated reversal of abnormal behavior and neurodegeneration in mice following olfactory bulbectomy. 2007;204(1):20-8.
27. Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl RJJopr. Reduced olfactory performance in patients with major depression. 2001;35(5):271-7.
28. Başar K, Ertuğrul AJKPD. Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. 2005;8(3):123-34.
29. Kobeissy FH. Psychiatric disorders: methods and protocols: Springer; 2012.
30. Yan H-C, Cao X, Das M, Zhu X-H, Gao T-MJNb. Behavioral animal models of depression. 2010;26(4):327-37.
31. Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin MJJP. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. 2005;177(3):245-55.
32. Slattery DA, Cryan JFJNp. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. 2012;7(6):1009.
33. Gould TJ, Keith RA, Bhat RVJBBr. Differential sensitivity to lithium's reversal of amphetamine-induced open-field activity in two inbred strains of mice. 2001;118(1):95-105.
34. Valvassori SS, Budni J, Varela RB, Quevedo JJBJoP. Contributions of animal models to the study of mood disorders. 2013;35:S121-S31.
35. Walsh RN, Cummins RAJPb. The open-field test: a critical review. 1976;83(3):482.
36. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon PJP. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. 1985;85(3):367-70.
37. Bai F, Li X, Clay M, Lindstrom T, Skolnick PJPB, Behavior. Intra- and interstrain differences in models of "behavioral despair". 2001;70(2-3):187-92.
38. Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat RJP. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. 1987;93(3):358-64.
39. Seligman MEJArom. Learned helplessness. 1972;23(1):407-12.
40. Overmier JB, Seligman MEJJoc, psychology p. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. 1967;63(1):28.
41. Hajsan T, Dow A, Warner-Schmidt JL, Szigeti-Buck K, Sallam NL, Parducz A, et al. Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression. 2009;65(5):392-400.
42. Mitchell P, Redfern PJCPd. Animal models of depressive illness: the importance of chronic drug treatment. 2005;11(2):171-203.
43. Chourbaji S, Zacher C, Sanchis-Segura C, Dormann C, Vollmayr B, Gass PJBBr. Learned helplessness: validity and reliability of depressive-like states in mice. 2005;16(1-3):70-8.
44. Katz RJ. Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. 1982.
45. Anisman H, Merali ZJCPin. Rodent models of depression: learned helplessness induced in mice. 2001;14(1):8.10 C. 1-8. C. 5.
46. Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. 1981.
47. Yin X, Guven N, Dietis NJBr. Stress-based animal models of depression: Do we actually know what we are doing? 2016;1652:30-42.
48. Frisbee JC, Brooks SD, Stanley SC, d'Audiffret ACJJ. An unpredictable chronic mild stress protocol for instigating depressive symptoms, behavioral changes and negative health outcomes in rodents. 2015(106):e53109.
49. Muscat R, Willner PJN, Reviews B. Suppression of sucrose drinking by chronic mild unpredictable stress: a methodological analysis. 1992;16(4):507-17.
50. Mutlu O, Ulak G, Laugeray A, Belzung CJPB, Behavior. Effects of neuronal and inducible NOS inhibitor

- 1-[2-(trifluoromethyl) phenyl] imidazole (TRIM) in unpredictable chronic mild stress procedure in mice. 2009;92(1):82-7.
51. Mutlu O, Gumuslu E, Ulak G, Celikyurt IK, Kokturk S, Kir HM, et al. Effects of fluoxetine, tianeptine and olanzapine on unpredictable chronic mild stress-induced depression-like behavior in mice. 2012;91(25-26):1252-62.
52. O'Mahony CM, Clarke G, Gibney S, Dinan TG, Cryan JFJB. Behavior. Strain differences in the neurochemical response to chronic restraint stress in the rat: relevance to depression. 2011;97(4):690-9.
53. Papp M, Gruca P, Lason-Tyburkiewicz M, Willner PJBp. Antidepressant, anxiolytic and procognitive effects of subacute and chronic ketamine in the chronic mild stress model of depression. 2017;28(1):1-8.
54. Willner PJP. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. 1997;134(4):319-29.
55. Willner PJN. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. 2005;52(2):90-110.
56. Morgan C, Kirkbride J, Leff J, Craig T, Hutchinson G, McKenzie K, et al. Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. 2007;37(4):495-503.
57. Akıllıoğlu K, Karadepe M, Binokay USJAKTD. Deney-sel Modellerde Anne Yoksunluğunun Beyin ve Davranışlar Üzerine Etkisi. 2014;23(2):257-71.
58. Huot RL, Plotsky PM, Lenox RH, McNamara RKJB. Neonatal maternal separation reduces hippocampal mossy fiber density in adult Long Evans rats. 2002;950(1-2):52-63.
59. Fabricius K, Wörtwein G, Pakkenberg BJBS, Function. The impact of maternal separation on adult mouse behaviour and on the total neuron number in the mouse hippocampus. 2008;212(5):403-16.
60. Llorente R, Gallardo ML, Berzal AL, Prada C, Garcia-Segura LM, Viveros M-PJJoDN. Early maternal deprivation in rats induces gender-dependent effects on developing hippocampal and cerebellar cells. 2009;27(3):233-41.
61. Roceri M, Hendriks W, Racagni G, Ellenbroek B, Riva MJMp. Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. 2002;7(6):609-16.
62. Lee J-H, Kim HJ, Kim JG, Ryu V, Kim B-T, Kang D-W, et al. Depressive behaviors and decreased expression of serotonin reuptake transporter in rats that experienced neonatal maternal separation. 2007;58(1):32-9.
63. Takahashi A, Chung J-R, Zhang S, Zhang H, Grossman Y, Aleyasin H, et al. Establishment of a repeated social defeat stress model in female mice. 2017;7(1):1-12.
64. Williams AV, Laman-Maharg A, Armstrong CV, Ramos-Maciel S, Minie VA, Trainor BCJPiN-P, et al. Acute inhibition of kappa opioid receptors before stress blocks depression-like behaviors in California mice. 2018;86:166-74.
65. Yang C, Ren Q, Qu Y, Zhang J-C, Ma M, Dong C, et al. Mechanistic target of rapamycin-independent antidepressant effects of (R)-ketamine in a social defeat stress model. 2018;83(1):18-28.
66. Von Frijtag J, Reijmers L, Van der Harst J, Leus I, Van den Bos R, Spruijt BJBbr. Defeat followed by individual housing results in long-term impaired reward- and cognition-related behaviours in rats. 2000;117(1-2):137-46.
67. Buwalda B, Kole MH, Veenema AH, Huininga M, de Boer SF, Korte SM, et al. Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning. 2005;29(1):83-97.
68. Cryan JF, Slattery DAJCoip. Animal models of mood disorders: recent developments. 2007;20(1):1-7.
69. Stepanichev M, Dygalo NN, Grigoryan G, Shishkina GT, Gulyaeva NJBri. Rodent models of depression: neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers. 2014;2014.
70. Custódio CS, Mello BSF, Cordeiro RC, de Araújo FYR, Chaves JH, Vasconcelos SMM, et al. Time course of the effects of lipopolysaccharide on prepulse inhibition and brain nitrite content in mice. 2013;713(1-3):31-8.
71. Bay-Richter C, Hallberg L, Ventorp F, Janelidze S, Brundin LJC. Aldosterone synergizes with peripheral inflammation to induce brain IL-1 β expression and depressive-like effects. 2012;60(3):749-54.
72. Lin Y-L, Wang SJBbr. Prenatal lipopolysaccharide exposure increases depression-like behaviors and reduces hippocampal neurogenesis in adult rats. 2014;259:24-34.
73. Carter DAJBp. Comprehensive strategies to study neuronal function in transgenic animal models. 2004;55(8):785-8.
74. Self DWJBp. Molecular and genetic approaches for behavioral analysis of protein function. 2005;57(12):1479-84.
75. Padilla E, Barrett D, Shumake J, Gonzalez-Lima FJBbr. Strain, sex, and open-field behavior: factors underlying the genetic susceptibility to helplessness. 2009;201(2):257-64.
76. Willner P, Belzung CJP. Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? 2015;232(19):3473-95.
77. Nam H, Clinton SM, Jackson NL, Kerman IAJFibn. Learned helplessness and social avoidance in the Wistar-Kyoto rat. 2014;8:109.
78. Walther DJ, Peter J-U, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. 2003;299(5603):76-.