

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıktır ⁽¹⁾. Aynı zamanda en sık görülen hareket bozukluğudur ⁽²⁾. Görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır; tüm dünyada 65 yaş üstü toplumun %1'ini etkilemekte iken 85 yaş üstü toplumun %4'ünü etkilemektedir ^(3,4). Gelişmiş ülkelerde teknoloji ve sağlıkta görülen iyileşmeler sayesinde ortalama yaşam süresinin artmasıyla PH görülme sıklığı artmaktadır. Temel olarak hareketi ve bilişsel fonksiyonları etkileyen ilerleyici bir sinir sistemi hastalığıdır. İlk defa 1817 yılında James Parkinson tarafından titreyen felç olarak tanımlanan hastalık, daha sonra 1861 yılında Jean-Martin Charcot tarafından Parkinson'a ithafen isimlendirilmiştir ⁽⁵⁾.

PH temel olarak substantia nigra pars compacta (SNc) bölgesindeki dopaminerjik nöronların harabiyeti ve striatuma dopaminin azalmasıyla oluşur. Patolojik olarak alfa-sinüklein proteininin hücre içi birikimiyle oluşan Lewy cisimleri nörodejenerasyonu oluşturmaktadır ⁽⁶⁾. Dopaminin azalmasıyla, temel bulgular olan istirahat sırasında titreme (tremor), hareketlerin yavaşlaması (bradikinezi), azalması veya kaybı (akinezi), kas tonusunun sertleşmesi (rijidi-

te), dik duruş postürünün korunmasının kaybı (postural instabilite) gibi motor semptomlar görülmeye başlar. Bunların dışında uyku bozukluğu, koku duyusunun kaybı, depresyon psikoz ve bilişsel fonksiyonların kaybı gibi motor olmayan semptomlar da görülmektedir ⁽⁷⁾.

Dopamin santral sinir sisteminde sentezlenen temel katekolamindir. Lokomotor aktivite, duygular, bilişsel fonksiyonlar, ödül sistemi ve nöroendokrin sekresyonda rol alır. Memelilerde dopaminerjik nöronların önemli bir kısmı orta beyinde bulunmaktadır. Beyinde 3 temel dopaminerjik yol bulunmaktadır: nigrostriatal yol, mezokortikolimbik yol ve tuberohipofizyal yol ^(8,9) (Şekil 1). Nigrostriatal yol, SNc'de bulunan dopaminerjik nöronların striatuma projekte olmasıyla oluşur; lokomotor aktiviteyi kontrol eder. PH'de görülen motor semptomlar temel olarak burada bulunan dopaminerjik nöronların harabiyetine bağlı ortaya çıkmaktadır. Mezokortikolimbik yol, ventral tegmental alan (VTA)'dan prefrontal kortekse projekte olan nöronların oluşturduğu bilişsel fonksiyonları ve duyguları düzenleyen mezokortikal yol ve VTA'dan nükleus akkübens (AC)'e projekte olan nöronların oluşturduğu özellikle ödül sisteminde görev alan mezolimbik yolun birleşmesiyle oluşur ⁽⁹⁾. Tuberohipofizyal yol, hipotalamus ve hipofiz ara-

Apomorfin, dopamin reseptör agonistidir. Stereotaksik olarak Snc'de hasar oluşturarak (Şekil 3) dopaminerjik nöron harabiyeti geliştirilen ve Parkinson modeli oluşturulan sıçanda, lezyon oluşturulduktan sonra, lezyon tarafında yeterli dopamin salımı olmayacak ve sağlam taraftaki striatumda daha yüksek konsantrasyondaki dopamin hayvanın lezyon tarafına doğru dönmesine neden olacaktır. Apomorfin uygulaması ile lezyon tarafındaki striatum dopamin reseptörlerinde hiperstimülasyon olacak ve hayvan bu sefer ters yöne, lezyonun tersine, dönmeye başlayacaktır ^(32,33).

Davranış Testi

Davranış testleri Parkinson modeli oluşturulan hayvanlardaki lokomotor aktivitenin saptanması için kullanılmaktadır. Model oluşturulan hayvanların lokomotor aktivitesinin azaldığı saptanacaktır ⁽³³⁾.

İmmünohistokimyasal Görüntüleme

DeneySEL Parkinson modeli oluşturulan hayvanların beyinlerinden immünohistokimyasal görüntüleme de yapılmaktadır. Bu hayvanların tirozin hidroksilaz aktiviteleri değerlendirilmektedir. Modelin olduğu hayvanlarda tirozin hidroksilaz aktivitesinin azaldığı saptanacaktır ⁽³⁴⁾.

3.Hücre Kültürü Modelleri

Hücre kültürü modellerinin deney hayvanı modellerine göre, aynı anda birçok farklı parametreyi test etme imkanı sunması, deneylerin kısa sürmesi, hızlı yanıt alınması, etik sorunların olmaması gibi farklı avantajları vardır. Ancak PH'yi taklit etme imkanı sınırlıdır. Snc'deki dopaminerjik nöron dejenerasyonunu taklit etmek için dopaminerjik ve katekolaminerjik hücreler kullanılmaktadır ⁽³⁵⁾.

Katekolamin üreten ve nöron benzeri özellikleri olan nöroblastoma hücre hattı SH-SY5Y ve feokroma hücre hattı olan PC12 hücre kültürü modelleri olarak tercih edilmektedir ⁽³⁶⁾.

Farklılaşmış progenitör hücreler olan Lund

insan mezensefalik hücreleri, dopaminerjik hücreler gibi davranmaktadır. Dopaminerjik nöronlara benzer şekilde nöronal belirteçler içermekte ve elektriksel özellikler göstermektedir ^(37,38).

Embriyonik ortabeyin primer nöron kültürleri, çeşitli tipte nöronlarla beraber yaklaşık %10 dopaminerjik nöron içermektedir. Genellikle sıçan veya fareden elde edilmektedirler ⁽³⁹⁾.

Anahtar Kelimeler: Alfa-sinüklein, 6-hidroksidopamin, MPTP, Parkinson hastalığı, Rotenon

KAYNAKLAR

1. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, et al. Epidemiology of Parkinson's disease. Rev Neurol. 2016;172(1):14-26. Doi: 10.1016/j.neurol.2015.09.012.
2. Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA. Parkinson's Disease. Subcell Biochem. 2012; 65: 389-455. Doi: 10.1007/978-94-007-5416-4_16
3. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017;23;3:17013. Doi:10.1038/nrdp.2017.13.
4. Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The genetics of Parkinson disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010;23(4):228-42. doi: 10.1177/0891988710383572.
5. Walusinski O. Jean-Martin Charcot and Parkinson's disease: Teaching and teaching materials. Rev Neurol. 2018;174(7-8):491-505. Doi: 10.1016/j.neurol.2017.08.005.
6. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. Parkinsonism Relat Disord. 2018;46 Suppl 1:S30-S33. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.033.
7. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2016;22,1:S119-22. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004.
8. Jaber M, Robinson SW, Missale C, et al. Dopamine receptors and brain function. Neuropharmacology. 1996;35,2:1503-1519 Doi: 10.1016/S0028-3908(96)00100-1
9. Brodski C, Blaess S, Partanen J, et al. Crosstalk of Intercellular Signaling Pathways in the Generation of Midbrain Dopaminergic Neurons In Vivo and from Stem Cells J Dev Biol. 2019; 7(1): 3. Doi: 10.3390/jdb7010003
10. Staggourakis S, Dunevall J, Taleat Z, et al. Dynamics in the Tuberoinfundibular Dopamine System. J Neurosci. 2019;22;39(21):4009-4022. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2339-18.2019.
11. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006;5(6):525-35.DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9
12. Elbaz A., Bower JH., Maraganore DM., et al Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. J Clin Epidemiol. 2002;55(1):25-31
13. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional,

- and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459-480. Doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
14. Rocca WA. The burden of Parkinson's disease: a worldwide perspective. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):928-929. Doi: 10.1016/S1474-4422(18)30355-7.
15. Blesa J, Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat.* 2014;15:8:155. Doi: 10.3389/fnana.2014.00155.
16. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron.* 2003;11;39(6):889-909. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00568-3
17. Liu M, Bing G. Lipopolysaccharide Animal Models for Parkinson's Disease. 2011; 2011: 327089. *Parkinsons Dis.* Doi: 10.4061/2011/327089
18. Blandini F, Armentero MT, Martignoni E. The 6-hydroxydopamine model: news from the past. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14;2:124-9. Doi:10.1016/j.parkreldis.2008.04.015.
19. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, et al. (2016) Animal Models of Parkinson's Disease. *Challenges in Parkinson's Disease (195-216)* IntechOpen
20. Masilamoni GJ, Smith Y. Chronic MPTP administration regimen in monkeys: a model of dopaminergic and non-dopaminergic cell loss in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2018;125(3):337-363. Doi: 10.1007/s00702-017-1774-z.
21. Rojo AI, Cavada C, de Sagarra MR, Cuadrado A. Chronic inhalation of rotenone or paraquat does not induce Parkinson's disease symptoms in mice or rats. *Exp Neurol.* 2007;208(1):120-6. Doi: 10.1016/j.expneurol.2007.07.022
22. Berry C, La Vecchia C, Nicotera P. Paraquat and Parkinson's disease. *Cell Death Differ.* 2010;17(7):1115-25. Doi: 10.1038/cdd.2009.217.
23. Dutta G, Zhang P, Liua B. The Lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008; 22(5): 453-464. Doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00616.x
24. Castaño A, Herrera AJ, Cano J, Machado A. Lipopolysaccharide intranigral injection induces inflammatory reaction and damage in nigrostriatal dopaminergic system. *J Neurochem.* 1998;70(4):1584-92. Doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.70041584.x
25. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol Scand.* 2016;134(5):314-326. doi: 10.1111/ane.12563.
26. Chesselet MF, Fleming S, Mortazavi Fet al. Strengths and limitations of genetic mouse models of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14;2:S84-7. Doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.04.004.
27. Goldberg MS, Fleming SM, Palacino JJ, et al. Parkindeficient mice exhibit nigrostriatal deficits but not loss of dopaminergic neurons. *J Biol Chem.* 2003;31;278(44):43628-35. Doi: 10.1074/jbc.M308947200
28. Hinkle KM, Yue M, Behrouz B, et al. LRRK2 knockout mice have an intact dopaminergic system but display alterations in exploratory and motor co-ordination behaviors. *Mol Neurodegener.* 2012;30;7:25. Doi: 10.1186/1750-1326-7-25.
29. Gispert S, Ricciardi F, Kurz A, et al. Parkinson phenotype in aged PINK1-deficient mice is accompanied by progressive mitochondrial dysfunction in absence of neurodegeneration. *PLoS One.* 2009;3;4(6):e5777. Doi:10.1371/journal.pone.0005777.
30. Van Rompuy AS, Lobbetael E, Van der Perren A, et al. Long-term overexpression of human wild-type and T240R mutant Parkin in rat substantia nigra induces progressive dopaminergic neurodegeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014;73(2):159-74. Doi: 10.1097/NEN.0000000000000039.
31. Goldberg MS, Pisani A, Haburcak M, et al. Nigrostriatal dopaminergic deficits and hypokinesia caused by inactivation of the familial Parkinsonism-linked gene DJ-1. *Neuron.* 2005;17;45(4):489-96. Doi: 10.1016/j.neuron.2005.01.041
32. Ungerstedt U. Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behaviour. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1971;367:49-68 Doi: 10.1111/j.1365-201x.1971.tb10999.x
33. Kim Tieu. A Guide to Neurotoxic Animal Models of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011; 1(1): a009316. Doi: 10.1101/cshperspect.a009316
34. Sarkar S, Chigurupati S, Raymick J, et al. Neuroprotective Effect of the Chemical Chaperone, Trehalose in a Chronic Mptp-Induced Parkinson's Disease Mouse Model. *Neurotoxicology.* 2014;44:250-262. Doi: 10.1016/j.neuro.2014.07.006.
35. Falkenburger BH, Saridaki T, Dinter E. Cellular models for Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 1:121-130. Doi: 10.1111/jnc.13618.
36. Meka DP, Müller-Rischart AK, Nidadavolu P, et al. Parkin cooperates with GDNF/RET signaling to prevent dopaminergic neuron degeneration. *J Clin Invest.* 2015;125(5):1873-85. Doi: 10.1172/JCI79300.
37. Lotharius J, Falsig J, van Beek J, et al. Progressive degeneration of human mesencephalic neuron-derived cells triggered by dopamine-dependent oxidative stress is dependent on the mixed-lineage kinase pathway. *J Neurosci.* 2005;6;25(27):6329-42. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1746-05.2005
38. Schildknecht S, Karreman C, Pörtl D, et al. Generation of genetically-modified human differentiated cells for toxicological tests and the study of neurodegenerative diseases. *ALTEX.* 2013;30(4):427-44. Doi: 10.14573/altex.2013.4.427.