

DENEY HAYVANLARINDA KORNEAL NEOVASKULARİZASYON MODELLERİ

47 BÖLÜM

Hüseyin KAYA

GİRİŞ

Göz, dünyayı algılamaya yarayan en önemli duyu organlarından biridir. Kornea ise gözün en dış kısmında ışığın kırılmasında ve retina görüntünün düşmesinde çok önemli rolü olan saydam bir dokudur. Korneanın bir şekilde hasar alması görme fonksiyonlarını ciddi şekilde etkilemektedir. Bu nedenle korneal neovaskularizasyon gibi ciddi derecede görmeyi etkileyen bir durumun araştırılması için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. Korneadaki anormal damarlanmayı anlamak için öncelikle damarsal sistemlerin nasıl gelişim gösterdiğine bakmak gerekmektedir. Bu gelişimde iki ana basamak mevcuttur. Birincisi vaskulogenezdir. Bu süreçte embriyonel gelişim ile beraber endotelial prekürsörlerden kan damarları farklanır. İkincisi ise anjiyogenezdir. Yetişkinlerde anjiyogenez ile önceden oluşmuş damarlardan yeni kan damarlarının gelişimi meydana gelir⁽¹⁾. Korneadaki anjiyogenik mekanizmalardaki bir şekilde meydana gelen dengesizlik sebebiyle korneal neovaskularizasyon meydana gelmektedir.

Oftalmolojide korneal neovaskularizasyon modelleri sıklığı giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Bu bölümde en sık kullanılan korneal neovaskularizasyon modellerinin anlatılması amaçlanmıştır.

KORNEAL NEOVASKÜLARİZASYON MODELLERİ

Bilindiği üzere kornea damarsız ve lenfatığı olmayan bir dokudur. Korneal neovaskularizasyon, avasküler korneanın çeşitli sebeplerle damarlanmasıyla beraber görmeyi tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Klinikte özellikle alkali yanıklar, travma, enfeksiyon, yara yeri apozisyonu gibi durumlarda görülebilmektedir. Daha önce belirtildiği üzere anjiyogenez var olan damarlardan yeni damar oluşumu anlamına gelmektedir. Gözde oluşturulan anjiyogenez modelleri anjiyogenezi in vivo değerlendirmek için uzun zamandır araştırmacılara temel teşkil etmektedir. Bu nedenle korneal neovaskularizasyon modellerinin kullanımı sadece göz uzmanları için değil aynı zamanda anjiyogenezi değerlendiren diğer branş araştırmacıları için de önem arz etmektedir. Deneysel neovaskularizasyon modelleri korneanın damarsız bir yapı olmasından dolayı anjiyogenezi değerlendirmek için kolay ve kullanışlı modellerdir.

Korneanın avasküler bir doku olmasını sağlayan çeşitli moleküler mekanizmalar vardır. Pigment epitel derive faktör, anjiyostatin, endostatin, plazminojen fragmanları, restin, arreten, tumstatin, neostatin, and canstatin gibi moleküller bunlardan bazılarıdır.

Fakat korneada yanığa bağlı istenenden daha fazla hasar oluşabilir. Tablo1'de korneal neovaskularizasyon yöntemlerinin avantajları ve dezavantajlarına yer verilmiştir.

Sonuç

Korneal neovaskularizasyon görmeyi tehdit eden hastalıklar içinde önemli bir yere sahiptir. İnsanda korneal neovaskularizasyon mekanizması halen karışık olan ve tedavisi zor bir durumdur. Bu nedenle altta yatan mekanizmaları aydınlatmak ve yeni tedavi metodları geliştirmek için hayvan modelleri hayati öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Kornea, korneal neovaskularizasyon, deney hayvanları.

KAYNAKLAR

1. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*.1997;386:671-4
2. Gimbrone MA Jr, Cotran RS, Leapman SB, Folkman J. Tumor growth and neovascularization: an experimental model using the rabbit cornea. *J Natl Cancer Inst*. 1974;52:413-427.
3. Tang Z, Zhang F, Li Y, et al. A mouse model of the cornea pocket assay for angiogenesis study. *J Vis Exp*. 2011;54: e3077.
4. Lee H, Schlereth SL, Park EY, Emami-Naeini P, Chauhan SK, Dana R. A novel pro-angiogenic function for interferon-gamma-secreting natural killer cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:2885-2892.
5. Cao R, Lim S, Ji H, et al. Mouse corneal lymphangiogenesis model. *Nat Protoc*. 2011;6:817-826.
6. Hahn N, Dietz CT, Kuhl S, Vossmerbaeumer U, Kroll J. KLEIP deficiency in mice causes progressive corneal neovascular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:3260-3268.
7. Chen L, Zhong J, Li S, et al. The long-term effect of tacrolimus on alkali burn-induced corneal neovascularization and inflammation surpasses that of anti-vascular endothelial growth factor. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2959-2969.
8. Kaya H, Pekel G, Yörükoğlu A, Hiraali MC, Şahin B. Is Sesamol Effective in Corneal Neovascularization?. *Eye Contact Lens*. 2018;44 Suppl 2:S414-S419.
9. Giacomini C, Ferrari G, Bignami F, Rama P. Alkali burn versus suture-induced corneal neovascularization in C57BL/6 mice: an overview of two common animal models of corneal neovascularization. *Exp Eye Res*. 2014;121:1-4.
10. Lin Z, He H, Zhou T, et al. A mouse model of limbal stem cell deficiency induced by topical medication with the preservative benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:6314-6325.
11. Das P, Pereira JA, Chaklader M, et al. Phenotypic alteration of limbal niche-associated limbal epithelial stem cell deficiency by ultraviolet-B exposure-induced phototoxicity in mice. *Biochem Cell Biol*. 2013;91:165-175.
12. Xia L, Zhang S, Cao Z, Hu Y, Yang H, Wang D. Interleukin-17 enhanced immunoinflammatory lesions in a mouse model of recurrent herpetic keratitis. *Microbes Infect*. 2013;15:126-139.
13. Mills RA, Coster DJ, Williams KA. Effect of immunosuppression on outcome measures in a model of rat limbal transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:647-655.
14. Niederkorn JY, Ubelaker JE, Martin JM. Vascularization of corneas of hairless mutant mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:948-953.
15. Cursiefen C, Ikeda S, Nishina PM, et al. Spontaneous corneal hem- and lymphangiogenesis in mice with destrin-mutation depend on VEGFR3 signaling. *Am J Pathol*. 2005;166:1367-1377.
16. Mwaikambo, B. R., Sennlaub, F., Ong, H., Chemtob, S., and Hardy, P. (2008) Genetic ablation of CD36 induces age-related corneal neovascularization. *Cornea* 27, 1037-1041.
17. Davis, J., and Piatigorsky, J. (2011) Overexpression of Pax6 in mouse cornea directly alters corneal epithelial cells: changes in immune function, vascularization, and differentiation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 52, 4158-4168.
18. Cursiefen C, Maruyama K, Bock F, et al. Thrombospondin 1 inhibits inflammatory lymphangiogenesis by CD36 ligation on monocytes. *J Exp Med*. 2011;208:1083-1092.
19. Nakamura T, Hamuro J, Takaishi M, et al. LRIG1 inhibits STAT3-dependent inflammation to maintain corneal homeostasis. *J Clin Invest*. 2014;124:385-397.
20. Chatterjee S, Wang Y, Duncan MK, Naik UP. Junctional adhesion molecule-A regulates vascular endothelial growth factor receptor-2 signaling-dependent mouse corneal wound healing. *PLoS One*. 2013;8:e63674.
21. Kather JN, Friedrich J, Woik N, et al. Angiopoietin-1 is regulated by miR-204 and contributes to corneal neovascularization in KLEIP deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:4295-4303.
22. Niederkorn JY, Ubelaker JE, Martin JM. Vascularization of corneas of hairless mutant mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:948-953.