

DENEY HAYVANLARINDA KATARAKT VE RETİNOPATİ MODELLERİ

48 BÖLÜM

Hüseyin KAYA

GİRİŞ

Fareler genetik olarak memeliler içinde iyi karakterize edilen ve insanda oluşan moleküler mekanizmalara benzeyen sistemlere sahip olması nedeniyle çok iyi modellerdir. Deney hayvanları olarak her ne kadar tavşan, köpek gibi canlılar kullanılsa da göz modellemelerinde en sık fare ve ratlar kullanılmaktadır. Bu nedenle bu bölümde ağırlıklı olarak fare ve ratlardaki modellemeler anlatılacaktır.

Bilindiği gibi saydam bir lens ve sağlıklı bir retina görme için olmazsa olmazlardandır. Şekil 1. ve şekil 2'de sırasıyla saydam lensin bileşenleri ve retina hücreleri görülmektedir. Bu bölümde önce deney hayvanlarında katarakt modelleri daha sonra ise retinopati modelleri anlatılacaktır.

1.KATARAKT MODELLERİ

Katarakt, bilindiği üzere merceğin kesifleşerek özelliğini yitirmesi neticesinde saydamlığını yitirmesidir. Dünyada halen körlüğün ve görme azlığının en önemli nedenlerinden biridir. Kataraktın genetik temellerini araştırmak popülasyon kısıtlılıkları nedeniyle zor olduğu için hayvan modelleri büyük bir önem arz etmektedir. Yaklaşık 40 yıl önce katarakt mutasyonuna sahip

fareler elde etmek için sistematik bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde üreme hücreleri x ışınına maruz bırakılmış ve kataraktı olan fareler taranmıştır. Daha sonra bu yöntem daha da geliştirilerek etil nitrozüre (ENU) kullanılarak mutasyon oluşumu sağlanmıştır⁽¹⁾. Bu modellemelerden sonra günümüze kadar birçok katarakt modeli geliştirilmiştir.

Katarakt modellerini anlatmaya başlamadan önce lensi oluşturan proteinlerden ve lens membran proteinlerinden bahsederek, öncelikle lenste proteinlerin %90 gibi çok büyük bir miktarını kristalin oluşturur. Bu protein lensin kırıcılık gücünün oluşmasında ve saydamlığı sağlamada önemli rol üstlenir. α -(alfa), β -(beta) ve γ -(gama) olmak üzere 3 farklı kristalin proteini vardır⁽²⁾. α -kristalin lens proteinlerinin yaklaşık olarak üçte birini oluşturur ve alfa-A, alfa-B olmak üzere iki ayrı formu bulunur. Alfa-kristalinin düzenli diziliminin lens saydamlığına çok önemli katkı sağladığı bilinmektedir⁽³⁾. Beta kristalin diğer proteinlere bağlı bir şekilde bulunurken, gama kristalin proteinleri monomer halde bulunurlar.

Lens proteinlerinin bir diğer çeşidi hücre membran proteinleridir. Bunlardan majör intrinsik protein (MIP) hücre zarının su dengesini sağlayan hidrofobik yapıya sahip bir yapıdır⁽⁴⁾.

inspire edilen oksijen seviyelerini% 50'den% 10'a değiştiren kontrollü bir oksijen ortamına yerleştirilir. Bu oksijen profili, şiddetli ROP'lu bir insan prematüre bebeğine benzer transkutanöz arteriyel oksijen değerlerini yeniden oluşturur. Oksijendeki dalgalanmalar ROP ile alakalıdır. Fakat rat modelindeki bu değişik oksijen seviyeleri 24 saatlik periyotlar halinde yapılmaktadır. Fakat prematur doğmuş bebeklerde bu oksijen dalgalanması dakika dakika olmaktadır. Rat yavruları, şiddetli ROP ile ilişkili bir faktör olan ekstrauterin büyüme kısıtlaması yaşarlar. İlk gecikmiş fizyolojik retinal vasküler gelişimin ortaya çıkması, ardından 18. günde vasküler ve avasküler retina birleşiminde intravitreal neovaskülarizasyon, tip 1 şiddetli ROP'a benzer⁽²⁹⁾. Bu nedenle, rat ROP modeli, şiddetli ROP olan insan preterm bebeklerini iyi bir şekilde temsil eder. Transgenik ratların mevcudiyeti sınırlı olduğundan, moleküler mekanizmaların veya potansiyel tedavilerin çalışması ratlardaki farmakolojik manipülasyonlarla sınırlı olmaktadır. Bu nedenle gen terapisi ya da viral vektör kullanımı gibi yöntemlerle ratların genetik yapısının modifiye edildiği modeller geliştirilmektedir.

2.4.Hipertansif retinopati modelleri

Hipertansif retinopati klinik ve histolojik olarak retinal arteriyolar duvar hiyalinizasyonu, vasküler bazal membran (BM) kalınlaşması, belirgin şekilde daralmış prekapiller arteriyoller, arteriyolar duvarda fibrotik nekroz, kapillerlerin kapanması, pamuk yün lekeleri, düz kas dejenerasyonu ve kan-retina bariyer disfonksiyonu ile karakterizedir.Şimdiye kadar hipertansiyon oluşturmak için bir çok model geliştirilmiştir. Renovasküler hipertansiyon, yüksek tuz diyeti, mineralokortikoid-glukokortikoid verilmesi, nörojenik, psikojenik hipertansiyon, genetiği değiştirilmiş hayvan, obeziteye bağlı, kronik nitrik oksit inhibisyonu gibi yöntemlerle hipertansif modeller elde edilebilir ve hipertansif retinopati incelenilmektedir⁽³⁰⁾.

Sonuç

Lens ve retina hastalıkları görsel fonksiyonları ciddi şekilde etkileyen ve hayatı kısıtlayan durumlardır. Bu nedenle katarakt ve retinopati modellemelerinin yapılması ve geliştirilmesi; bu hastalıkların patofizyolojisinin aydınlatılmasına, yeni tedavi algoritmalarının oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: katarakt, retinopati, hayvan modelleri

KAYNAKLAR

1. Ehling U. H., Charles D. J., Favor J., Graw J., Kratochvilova J., Neuhäuser-Klaus A. and Pretsch W. 1985 Induction of gene mutations in mice: the multiple endpoint approach. *Mutat. Res.* 150, 393–401.
2. Huang C-H, Wang Y-T, Tsa C-F, et al. Phosphoproteomics characterization of novel phosphorylated sites of lens proteins from normal and cataractous human eye lenses. *Molecular Vision.* 2011;17:186-96.
3. Lampi KJ, Ma Z, Hanson SRA, et al. Age-related Changes in Human Lens Crystallins Identified by Two-dimensional Electrophoresis and Mass Spectrometry. *Experimental Eye Research.* 1998;67 (1):31-43.
4. Francis P, Chung J-J, Yasui M, et al. Functional impairment of lens aquaporin in two families with dominantly inherited cataracts. *Human Molecular Genetics.* 2000;9(15):2329-34.
5. Graw J, Werner T, Merkle S, et al. Histological and biochemical characterization of the murine cataract mutant *Nop. Exp. Eye Res.* 1990;50, 449–456.
6. Chambers C. and Russell P. Deletion mutation in an eye lens β -crystallin. *J. Biol. Chem.* 1991;266, 6742–6746.
7. Graw J, L'oster J, Soewarto D, et al. *Aey2*, a new mutation in the β B2-crystallin-encoding gene in the mouse. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42, 1574–1580.
8. Ganguly K., Favor J., Neuhäuser-Klaus A., et al. Novel allele of *Crybb2* in the mouse and its expression in the brain. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49, 1533–1541.
9. Graw J, L'oster J, Soewarto D, et al. Characterization of a new, dominant V124E mutation in the mouse α A-crystallin-encoding gene. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42, 2909–2913.
10. Gong X, Cheng C, Xia CH. Connexins in lens development and cataractogenesis. *J Membr Biol* 2007;218:9–12.
11. Fan X, Monnier VM, Whitson J. Lens glutathione homeostasis: discrepancies and gaps in knowledge standing in the way of novel therapeutic approaches. *Exp Eye Res.*2017;156:103–111.
12. Yan X, Sabrautzki S, Horsch M, et al. Peroxidase is essential for eye development in the mouse. *Hum Mol Genet.* 2014;23:5597–5614
13. Mori M, Gotoh S, Taketani S, et al. Hereditary cataract

- of the Nakano mouse: Involvement of a hypomorphic mutation in the coproporphyrinogen oxidase gene. *Exp Eye Res.* 2013; 112:45–50
14. Nishimoto H, Uga S, Miyata M, et al. Morphological study of the cataractous lens of the senescence accelerated mouse. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1993;231, 722–728.
15. Kuck J. F. R, Kuwabara T, Kuck KD. The Emory mouse cataract: an animal model for human senile cataract. *Curr. Eye Res.* 1981;1, 643–649.
16. Kyselova Z. Different experimental approaches in modelling cataractogenesis: An overview of selenite-induced nuclear cataract in rats. *Interdiscip Toxicol.* 2010;3(1):3–14.
17. Wang Z, Gleichmann H. GLUT2 in pancreatic islets: crucial target molecule in diabetes induced with multiple low doses of streptozotocin in mice. *Diabetes* 1998;47:50–56.
18. Jiang X, Yang L, Luo Y. Animal Models of Diabetic Retinopathy. *Curr Eye Res.* 2015;40(8):761–771.
19. Maharjan S, Lee S, Agrawal V, et al. Sac-0601 prevents retinal vascular leakage in a mouse model of diabetic retinopathy. *Eur J Pharmacol* 2011;657:35–40.
20. Zheng L, Du Y, Miller C, et al. Critical role of inducible nitric oxide synthase in degeneration of retinal capillaries in mice with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2007; 50:1987–1996.
21. Li Q, Verma A, Han PY, et al. Diabetic eNOS-knockout mice develop accelerated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51: 5240–5246.
22. Huang H, Gandhi JK, Zhong X, et al. TNF alpha is required for late BRB breakdown in diabetic retinopathy, and its inhibition prevents leukostasis and protects vessels and neurons from apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1336–1344.
23. Gubitosi-Klug RA, Talahalli R, Du Y, et al. 5-Lipoxygenase, but not 12/15-lipoxygenase, contributes to degeneration of retinal capillaries in a mouse model of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2008;57:1387–1393.
24. Kern TS, Engerman RL. A mouse model of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:986–990.
25. Mattapallil MJ, Wawrousek EF, Chan CC, et al. The Rd8 mutation of the *Crb1* gene is present in vendor lines of C57BL/6N mice and embryonic stem cells, and confounds ocular induced mutant phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2921–2927.
26. Malek G, Busik J, Grant MB, et al. Models of retinal diseases and their applicability in drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2018;13(4):359–377.
27. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2015;122(1):200–210.
28. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res.* 1994; 36:724–31.
29. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:1684–94.
30. Reşitoğlu MT, Guden DS, Fırat SŞ. Experimental Models Used in Hypertension Research. *Clin Exp Health Sci* 2016; 6(1): 35-43.