

BİLİYER OBSTRÜKSİYONLARIN DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

65 BÖLÜM

Yüksel ALTINEL

GİRİŞ

Biliyer obstrüksiyon, safrayı karaciğerden safra kesesine veya safra kesesinden ince bağırsağa taşıyan herhangi bir kanalın tıkanmasıdır ve safra sistemi içinde çeşitli seviyelerde ortaya çıkabilir. Biliyer tıkanıklığın ana belirtileri ve semptomları doğrudan kandaki bilirubin ve safra tuzlarının birikmesiyle ve safranın varış noktasına ulaşamamasıyla ortaya çıkar. Hepatik hücrelerde mekanik olarak veya metabolik faktörlerle gerçekleşebilen biliyer obstrüksiyonu safra akışında hatalara veya kolestaza neden olabilir.⁽¹⁾ **Kolestaz** terimi, karaciğer hastalığına yol açabilen veya mevcut hastalığı kötüleştirebilen bir karaciğer fonksiyon bozukluğunu tanımlar ve safra akışında ve / veya salgısında bir hasar ve ardından safra bileşiminin modifikasyonu ile karakterizedir.⁽²⁾ Bileşimi değişen safranin hepatobiliyer sistemdeki birikimi, hem hepatositler hem de kolanjiyositler üzerinde toksik etki yapar ve hücre hasarına ve inflamasyona yol açar. Birikimdeki artışlar ilerleyerek fibroz, siroz ve sonunda karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom (HSK) ve kolanjiyokarsinom (KKA) gibi malign transformasyonlara yol açabilir.⁽³⁾

Klinik olarak, çeşitli karaciğer bozuklukları kolestatik bir fenotipi gösterir. Bu fenotip tek gen

mutasyonların veya ilaca bağlı hasarların veya konjenital malformasyonlardan veya edinilmiş obstrüktif süreçlerden kaynaklanan safra ağacının yapısal değişikliklerinin veya esas olarak safra epitelini hedef alan otreaktif hasarların neden olduğu, hem hepatositlerdeki hem de kolanjiyositlerdeki moleküler defektleri kapsar.⁽²⁾

Kolestatik karaciğer bozuklukları, hepatositler veya kolanjiyositlerin gerçekleştirdiği sekresyonun yetersiz veya hasarlı olması nedeniyle safra oluşumu ve / veya safra akışının fonksiyonel olarak bozulmasından veya intrahepatik veya ekstrahepatik safra kanallarından safra akışının **mekanik olarak obstrüksiyonundan** kaynaklanan kronik hastalıklardır. Klinik açıdan bakıldığında, birçok kolestaz formunun ortak bir son noktası, siroz ile ilişkisi olmayabilen portal hipertansiyon gelişimi ile biliyer fibrozise ilerlemesi ve sonunda etiyojiden bağımsız olarak son dönem karaciğer hastalığına yol açmasıdır.⁽⁴⁾

Son 25 yılda, **biliyer obstrüksiyonlar** için bir dizi hayvan modeli oluşturulmuş ve yeni patogenetik kavramların geliştirilmesi ve sonuç olarak bu modeller, obstrüksiyonlara bağlı karaciğer hastalıkları için yeni in vivo tedavi stratejilerinin test edilmesi için temel oluşturmuştur. Çok sayıda vertebralı hayvanlar arasında, sunabildikleri birçok deneysel avantaj nedeniyle rodentler, ve

malde kolanjiyositler tarafından eksprese edilen fonksiyonel proteinlerin genetik inaktivasyonunu barındıran fareler, safra hasarının karmaşık senaryosunu gerçekten insanlarda olduğu gibi çözmek için daha büyüleyici bir olasılık sunabilir. Ayrıca, biliyer ontogenezde yer alan spesifik proteinlerin hedeflenmesi, biliyer onarımda yeniden özetlenen seçici morfogenetik yolları araştırmamızı sağlar.

Sonuç

Kolestaz, çoğunlukla klasik SKL kemirgen modeli ile yıllardır araştırılan, çoklu etiyojisi ve yönü olan bir klinik durumdur. Tartışmasız avantajlarına rağmen, safra tıkanıklığıyla ilişkili olmayan en yaygın kronik kolestatik karaciğer hastalıkları olan kolanjiyopatilerde gelişebilen kolestatın temelini oluşturan karmaşık mekanizmaları ortaya koymak için, SKL yetersiz kalmaktadır. PSK ve PBK gibi çoğu kolanjiyopatilerde doğuştan ve sonradan kazanılan bağışıklığın bozulmasından kaynaklanan kronik inflamasyona bağlı olarak safra kanalı hasarı gerçekleşir. Böylece, obstrüktif kolestaz modellerinin yanı sıra bu kompleks hastalıkların temel özelliklerini yansıtabilecek deneysel koşulların üretilmesi ihtiyacı doğmuştur. Bu ihtiyacın karşılanması için son on yılda iki ana yaklaşım izlenerek kolestatik kolanjiyopatilerin modellenmesi amaçlanmıştır. Bu yaklaşımlar genetik olarak değiştirilmiş farelere dayanan 'spontan' modelleri ve hem safra epitelini hem de kolon mukozasını hedefleyen toksik maddelerin uygulanmasına veya ksenobiyotikler veya kendi antijenleri ile immünizasyona dayalı 'indüklenebilir' modelleri içermektedir. Deneysel hayvan modellerinin oluşturulması, biliyer ve kolestatik hasarın tetiklediği birçok patofizyolojik mekanizmayı ortaya çıkarmanın yanı sıra klinik korelasyonlarını doğrulamak için temel ipuçları sağlamıştır. Son yıllarda, intrahepatik kolestatın ve ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonun fare modellerinin yardımıyla kolestatik karaciğer hastalıklarının modellenmesinde önemli adımlar atılmıştır.⁽⁵⁾

Anahtar Kelimeler: Biliyer obstrüksiyon, kolestaz, hepatosit, kolanjiyosit, kolanjiyopati, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit

KAYNAKLAR

1. Bonheur JL. Biliary Obstruction. In: Kapoor VK. Gastroenterology. Drugs & Diseases. 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/187001-overview#a5>
2. Mariotti V, Cadamuro M, Spirli C, et al. Animal models of cholestasis: An update on inflammatory cholangiopathies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(5):954-964.
3. Chung BK, Karlsen TH, Folseraas T. Cholangiocytes in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and development of cholangiocarcinoma, *Biochim Biophys Acta.* 2018; 1864: 1390–1400.
4. Pollock G, Minuk GY. Diagnostic considerations for cholestatic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32(7):1303-1309.
5. Mariotti V, Strazzabosco M, Fabris L, et al. Animal models of biliary injury and altered bile acid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018 Apr;1864(4 Pt B):1254-1261.
6. Rosenthal N, Brown S. The mouse ascending: perspectives for human-disease models. *Nat Cell Biol.* 2007; 9: 993–999.
7. Morse III HC. Building a Better Mouse: One hundred Years of Genetics and Biology. In: *The Mouse in Biomedical Research (Second Edition), History, Wild Mice, and Genetics.* Academic Press, 2007 (I): 1-11.
8. Perlman RL. Mouse models of human disease: an evolutionary perspective. *Evol Med Public Health.* 2016; 2016: 170–176.
9. Geerts AM, Vanheule E, Praet M, et al. Comparison of three research models of portal hypertension in mice: macroscopic, histological and portal pressure evaluation. *Int J Exp Pathol.* 2008;89(4):251-63.
10. Tag CG, Sauer-Lehnen S, Weiskirchen S, et al. Bile duct ligation in mice: induction of inflammatory liver injury and fibrosis by obstructive cholestasis. *J Vis Exp.* 2015;(96):52438.
11. Marques TG, Chaib E, da Fonseca JH, et al. Review of experimental models for inducing hepatic cirrhosis by bile duct ligation and carbon tetrachloride injection. *Acta Cir Bras.* 2012 Aug;27(8):589-94.
12. Rodríguez-Garay EA. Cholestasis: human disease and experimental animal models. *Ann Hepatol.* 2003 Oct-Dec;2(4):150-8.
13. Rahner C, Stieger B, Landmann L. Structure-function correlation of tight junctional impairment after intrahepatic and extrahepatic cholestasis in rat liver. *Gastroenterology.* 1996; 110: 1564-1578.
14. Desmet V, Roskams T, Van Eyken P. Ductular reaction in the liver. *Path Res Pract.* 1995; 191: 513-524.
15. Orth T, Neurath M, Schirmacher P, et al. A novel rat model of chronic fibrosing cholangitis induced by local administration of a hapten reagent into the dilated bile duct. *J Hepatol.* 2000; 33: 862-872.
16. Yokota S, Ono Y, Nakao T, et al. Partial Bile Duct Ligation in the Mouse: A Controlled Model of Localized Obstructive Cholestasis. *J Vis Exp.* 2018; 133: e56930.

17. Pollheimer MJ, Fickert P. Animal models in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015; 48: 207–217.
18. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2012 May;56(5):1181-8.
19. Fickert P, Fuchsbichler A, Wagner M, et al. Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology*. 2004;127(1):261-74.
20. Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis*. 2007;27(1):77-98.
21. Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis*. 2011;31(1):3-10.
22. Halilbasic E, Fiorotto R, Fickert P, et al. Side chain structure determines unique physiologic and therapeutic properties of norursodeoxycholic acid in Mdr2^{-/-} mice. *Hepatology*. 2009;49(6):1972–1981.
23. Mu X, Español-Suñer R, Mederacke I, et al. Hepatocellular carcinoma originates from hepatocytes and not from the progenitor/biliary compartment. *J Clin Invest*. 2015;125(10):3891–3903.
24. Hanada S, Strnad P, Brunt EM, et al. The genetic background modulates susceptibility to mouse liver Mallory-Denk body formation and liver injury. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):943-52.
25. Fickert P, Pollheimer MJ, Beuers U, et al; International PSC Study Group (IPSCSG). Characterization of animal models for primary sclerosing cholangitis (PSC). *J Hepatol*. 2014;60(6):1290-303.
26. Fickert P, Stöger U, Fuchsbichler A, et al. A new xenobiotic-induced mouse model of sclerosing cholangitis and biliary fibrosis. *Am J Pathol*. 2007;171(2):525–536.
27. Fickert P, Thueringer A, Moustafa T, et al. The role of osteopontin and tumor necrosis factor alpha receptor-1 in xenobiotic-induced cholangitis and biliary fibrosis in mice. *Lab Invest*. 2010; 90: 844–852.
28. Liedtke C, Luedde T, Sauerbruch T, et al. Experimental liver fibrosis research: update on animal models, legal issues and translational aspects. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2013;6(1):19.
29. Erkes DA, Selvan SR. Hapten-induced contact hypersensitivity, autoimmune reactions, and tumor regression: plausibility of mediating antitumor immunity. *J Immunol Res*. 2014;2014:175265.
30. Mourelle M, Salas A, Vilaseca J, et al. Induction of chronic cholangitis in the rat by trinitrobenzenesulfonic acid. *J Hepatol*. 1995 Feb;22(2):219-25.
31. Goetz M, Lehr HA, Neurath MF, et al. Long-term evaluation of a rat model of chronic cholangitis resembling human primary sclerosing cholangitis. *Scand J Immunol*. 2003;58(5):533-40.
32. Yang K, Köck K, Sedykh A, et al. An updated review on drug-induced cholestasis: mechanisms and investigation of physicochemical properties and pharmacokinetic parameters. *J Pharm Sci*. 2013;102(9):3037–3057.
33. Fabris L, Cadamuro M, Fiorotto R, et al. Effects of angiogenic factor overexpression by human and rodent cholangiocytes in polycystic liver diseases. *Hepatology*. 2006;43(5):1001-12.
34. Lichtman SN, Sartor RB, Keku J, et al. Hepatic inflammation in rats with experimental small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology*. 1990;98(2):414-23.
35. Fouts DE, Torralba M, Nelson KE, et al. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease. *J Hepatol*. 2012;56(6):1283-92.
36. Lleo A, Marzorati S, Anaya JM, et al. Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepatol Int*. 2017;11(6):485-499.
37. Kuiper EM, Hansen BE, Adang RP, et al; Dutch PBC Study Group. Relatively high risk for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(12):1495-502.
38. Abedi MR, Hammarström L, Broomé U, et al. Reduction in serum levels of antimitochondrial (M2) antibodies following immunoglobulin therapy in severe combined immunodeficient (SCID) mice reconstituted with lymphocytes from patients with primary biliary cirrhosis (PBC). *Clin Exp Immunol*. 1996;105(2):266-73.
39. Irie J, Wu Y, Wicker LS, et al. NOD.c3c4 congenic mice develop autoimmune biliary disease that serologically and pathogenetically models human primary biliary cirrhosis. *J Exp Med*. 2006;203(5):1209-19.
40. Yang GX, Wu Y, Tsukamoto H, et al. CD8 T cells mediate direct biliary ductule damage in nonobese diabetic autoimmune biliary disease. *J Immunol*. 2011;186(2):1259-67.
41. Carpenter-Deyo L, Marchand DH, Jean PA, et al. Involvement of glutathione in 1-naphthylisothiocyanate (ANIT) metabolism and toxicity to isolated hepatocytes. *Biochem Pharmacol*. 1991;42(11):2171-80.
42. Golbar HM, Izawa T, Ichikawa C, et al. Slowly progressive cholangiofibrosis induced in rats by α -naphthylisothiocyanate (ANIT), with particular references to characteristics of macrophages and myofibroblasts. *Exp Toxicol Pathol*. 2013;65(6):825-35.
43. Peng ZW, Ikenaga N, Liu SB, et al. Integrin $\alpha\upsilon\beta 6$ critically regulates hepatic progenitor cell function and promotes ductular reaction, fibrosis, and tumorigenesis. *Hepatology*. 2016;63(1):217-32.
44. Bezerra JA. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43 Suppl 1:S23-9.
45. Petersen C. Biliary atresia: the animal models. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(3):185-91.
46. Hertel PM, Estes MK. Rotavirus and biliary atresia: can causation be proven? *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Jan;28(1):10-7.
47. Lam P, Wang R, Ling V. Bile acid transport in sister of P-glycoprotein (ABCB11) knockout mice. *Biochemistry*. 2005;44(37):12598-605.
48. Wang R, Lam P, Liu L, et al. Severe cholestasis induced by cholic acid feeding in knockout mice of sister of P-glycoprotein. *Hepatology*. 2003;38(6):1489-99.