

# HİRSCHSPRUNG HASTALIĞI HAYVAN MODELLERİ

## 67 BÖLÜM

Aliye KANDIRICI

### GİRİŞ

Hirschsprung Hastalığı (HH) Kolonun distal kısmında sıklıkla rektosigmoid ve rektumda parasempatik pleksus ganglionlarının konjenital yokluğuna bağlı gelişen kronik, parsiyel, fonksiyonel bir intestinal obstruksiyondur. İlk kez 1691 yılında Frederich Rush tarafından otopsi rapaorunda tanımlandıktan sonra 1886'da klasik tanımlamasını Harold Hirschsprung yapmıştır. (1)

Hirschsprung Hastalığı bir nörokrestopati- dir. Normal embriyolojik gelişimde nöroenterik hücreler nöral krestten gastrointestinal sistemin ilk kısımlarına göç eder ve sonra distale doğru iner.(2)

Nöronlar, destek hücreleri, dorsal kök gangli- onları, schwann hücreleri, otonom sinir sistemi ve tüm enterik sinir sistemi nöral krestten köken alır.Nöral krest hücreleri kontrollu göç ile yaygın dağılım gösterirler. Enterik sinir sistemi (ESS) için hücre kaynağı vagal nöral krest hücreleri olup gastrointestinal sistemi rostrakaudal dalga şeklinde kolonize eder. Lumbosakral nöral krest ESS hücrelerinin minor kısmını oluşturur ve en distal barsakta sınırlı kalır.

ESS intestinal motiliteyi, sekresyonları ve kan akımını kontrol eder. Enterik nöronlar ve

glial hc'ler birbirine bağlı içte submukozal dışta myenterik pleksus olmak üzere iki tabaka içinde yerleşmiştir. HH'nın oluşumunda ileri sürülen temel teoriler migrasyon yetersizliği, çevresel ve immünolojik nedenlerdir. Ekstrasellüler matrix proteinleri, erken embriyonel evrede nöronal ilerleme yolunun önemli mikroçevre faktörleri olmakla birlikte hücre adezyonu ve hareketi için- de önemli bir yapıdır. Enterik nörogenesis, eks- trasellüler matrikse bağımlıdır. Fibronektin ve hiyalüronik asit gelişen barsakta nöral krestten oluşan hücrelerin migrasonunu sağlarken, lami- nin ve kollajen tip 4 ise gelişimini ve maturas- yonunu artırır. (3) Erken embriyonel dönemde ekstrasellüler matriksin değişimi migrasyonda duraklamaya neden olur. Bunun sonucunda HH gelişir veya enterik ganglionların anormal geli- şimi ile HH benzeri sendromlar oluşur. GDNF (Gial Hücre kökenli Nörotrofik Faktör) barsak mezenşim hücrelerinde oluşur. RET reseptörü aracılığı ile etki eder. Göç için popülasyonu art- tıran rolüne ek olarak bu hücrelerin nöronlara differansiasyonunun indükler. Diferansiye olan ESS nöronları proliferatif değildir ve göç etme- leri kötüdür. Birbirine zıt olan bu etkiler ETB/ ET-3 sinyal sistemi ile dengelenir. Ratlarda nöral krest ablasyon fenotipi insan HH'na çok benzer ve nöral krest hücre göçü gecikir. Bu mutantlarda

Tablo 1: Knockout hayvan modellerinde gen bölgeleri, fonksiyonları ve fenotipleri

Knockout mice	Gene	Function	Phenotype	Human locu
<i>Ret</i> <sup>-/-</sup>	RET	Tyrosine kinase receptor	Total intestinal aganglionosis	10q11.2
<i>Gdnf</i> <sup>-/-</sup>	GDNF	Glia cell-derived neurotrophic factor	Total intestinal aganglionosis	5p12-13.1
<i>Gfra1</i> <sup>-/-</sup>	GFRα1	GDNF family receptor alpha 1	Total intestinal aganglionosis	10q26
<i>Gfra2</i> <sup>-/-</sup>	GFRα2	GDNF family receptor alpha 2	Hypoganglionosis	8p21
<i>Ntn</i> <sup>-/-</sup>	NTN	Neurturin, RET ligand	Hypoganglionosis	19p13
<i>Etr3</i> <sup>-/-</sup> , <i>lethal spotted</i>	Edn3	Endothelin-3	Distal hindgut aganglionosis	20q13
<i>Ednrb</i> <sup>-/-</sup> , <i>Piebald lethal</i>	EDNRB	Endothelin B-receptor	Distal hindgut aganglionosis	13q22
<i>Ece1</i> <sup>-/-</sup>	ECE-1	Endothelin-converting enzyme 1	Distal hindgut aganglionosis	1p36
<i>VIP</i> <sup>-/-</sup>	VIP	Neuropeptide	Small bowel dilatation, muscular hypertrophy, hypoperistalsis	6q25
<i>Sox10</i> <i>Dom</i> , <i>DOM</i>	Sox10	Sry/HMG box transcription factor	Complete intestinal aganglionosis	22q13.1
<i>Phox2b</i> <sup>-/-</sup>	Phox2b	Paired-like homeobox 2	Complete intestinal aganglionosis	4p12-13
<i>Pax3</i> <sup>-/-</sup>	PAX3	Paired-box gene 3	Total intestinal aganglionosis	2q35-36
<i>Ncx</i> <sup>-/-</sup>	Hox11L1	Homeobox 2	INDB-like condition	2p13.1
<i>Ihh</i> <sup>-/-</sup>	IHH	Indian hedgehog	Skip intestinal aganglionosis	2q33-35
<i>Shh</i> <sup>-/-</sup>	SHH	Sonic hedgehog	Ectopic mucosal neurons	7q36
<i>Zfhx1b</i>	ZFHX1B	Zinc finger/homeodomain protein	Mowat-Wilson syndrome	2q22

modelleri ucuz, kolay uygulanabilirliği ve uzun yaşam oranlarına sahip olması diğer modellere üstünlüğü olsada insan HH'da görülen sinir hipertrofisi görülmemesi dezavantajıdır.

HH'da en ideal hayvan modeli insan HH'nı anatomik, fizyolojik ve klinik olarak taklit edebilen modeldir. Bu model; üretilebilir, basit ve deney sonuçlarının en kısa sürede ve kolay yorumlanabilir olmasını sağlamalıdır. Bu kriterler ışığında hayvan modellerinin geliştirilmesi devam edecektir.

**Anahtar Kelimeler;** Hayvan modelleri, Hirschsprung Hastalığı, Aganglionosis, Genetik

## KAYNAKLAR

1. Rowe MI, O'Neill JA Jr, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG: Hirschsprung's Disease, in Essential of Pe-

- diatric Surgery. St. Luis, Missouri, USA, Mosby-Year book, 1995:p:586-595
- Newman CJ, Laurini RN, Lesbros Y, Reinberg O, Meyrat BJ. Intertitial cells of Cajal are normally distributed in both ganglionated and aganglionic bowel in Hirschsprung's disease. *Pediatric Surg Int.*2003;19:662-68
  - Parikh DH, Tam PKH, Van Velzen D. Abnormalities in the distribution of laminin and collagen type 4 in Hirschsprung's Disease. *Gastroenterology* 1992;102:1236-1241
  - Fujiwara N, Nakazawa-Tanaka N, Yamataka A. Animal Models of Hirschsprung's Disease: State of the Art in Translating Experimental Research to the Beside. *Eur J Pediatr Surg* 2019;29:361-367
  - Sato A, Yamamoto M, Imamura K, Kashiki Y, Kunieda T, Sakata K. Pathophysiology of aganglionic colon and anorectum: an experimental study on aganglionosis produced by a new method in the rat. *J Pediatric Surg.* 1978;13(04):399-435
  - Lake JI, Tusheva OA, Graham BL, Heuckeroth RO. Hirschsprung-like disease is exacerbated by reduced de novo GMP synthesis. *J Clin Invest* 2003;123(11):4875-4887
  - Rothman TP, Le Douarin NM, Fontaine-Perus JC, Gershon MD. Developmental potential of neural crest-derived cells migrating from segment of develo-

- ping quail bowel back grafted into younger chick host embryos. *Development* 1990;109(02):411-423
8. Meijers JH, Tibboel D, van der Kamp AW, van Hape-  
ren-Heuts IC, Molenaar JC. A model for aganglionosis  
in the chicken embryo. *J Pediatr Surg* 1989;24(06):557-  
561
  9. Lane PW. Association of megacolon with two recessive  
spotting genes in the mouse. *J Hered* 1966;57(01):29-  
31
  10. Ikadai H, Fujwata H, Agematsu Y, et al. Observation  
of congenital aganglionosis rat (Hirschsprung disease  
rat) and its genetical analysis. *Congenit Anom (Kyoto)*  
1979;19: 31-39
  11. Lane PW, Liu HM. Association of megacolon with a  
new dominant spotting gene (Dom) in the mouse. *J*  
*Hered* 1984;75(06):435-439
  12. Garipey C.E, Cass Daniel T, Yanagisawa M. Null. mu-  
tation of endothelin receptor type B gene in spotting  
lethal rats causes aganglionic megacolon and white  
coat color. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1996) Vol. 93,  
pp. 867-872
  13. J. Zimmer, P. Puri. Knockout mouse models of Hirs-  
chsprung's disease. *Pediatr Surg Int*(2015) 31:787-794
  14. Uesaka T, Nagashimada M, Yonemura S et al. Dimi-  
nished Ret expression compromises neuronal survi-  
val in the colon and causes intestinal aganglionosis in  
mice. *J Clin Invest* 118(5):1890-1898
  15. Durbec P, Marcos-Gutierrez CV, Kilkenny C et al  
(1996) GDNF signalling through the Ret receptor ty-  
rosine kinas. *Nature* 381(6585):789-793
  16. Shen L, Pichel JG, Mayeli T et al (2002) Gdnf haplo-  
insufficiency causes Hirschsprung-like intestinal obst-  
ruction and early onset lethality in mice. *Am J Hum*  
*Genet* 70(2): 435-447
  17. Gianino S, Grider JR, Cresswell J et al (2003) GDNF  
availability determines enteric neuron number by  
controlling precursor proliferation. *Development*  
130(10): 2187-2198
  18. Baynash AG, Hosoda K, Giaid A et al (1994) Interac-  
tion of endothelin-3 with endothelin-B receptor is es-  
sential for development of epidermal melanocytes and  
enteric neurons. *Cell* 79(7):1277-1285
  19. Hosoda K, Hammer RE, Richardson JA et al (1994)  
Targeted and natural (piebald-lethal) mutations of  
endothelin-B receptor gene produce megacolon as-  
sociated with spotted coat color in mice. *Cell* 79(7):  
1267- 1276
  20. Lelievre V, Favrais G, Abad C et al(2007) Gastrointes-  
tinal dysfunction in mice with a targeted mutation in  
the gene encoding vasoactive intestinal polypeptide:  
a model for the study of intestinal ileus and Hirs-  
chsprung's disease. *Peptides* 28(9):1688-1699.
  21. Herbarth B, Pingault V, Bondurand N et al (1998)  
Mutation of the Sry- related Sox-10 gene in Dominant  
megacolon, a mouse model for human Hirschsprung  
disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(9):5161-5165
  22. Southard-Smith EM, Kos L, Pavan WJ (1998) Sox 10  
mutation disrupts neural crest development in Dom  
Hirschsprung mouse model. *Nat Genet* 18(1):60-64
  23. Garipey CE (2001) Intestinal motility disorders and  
development of the enteric nervous system. *Pediatr*  
*Res* 49(5):605-613
  24. Ramalho-Santos M, Melton DA, McMahon AP(2000)  
Hedge-hog signals regulate multiple aspects of gastro-  
intestinal development. *Development* 127(12):2763-  
2772
  25. de Putte Van, Tom Francis A, Nelles L et al(2007)  
Neural crest-specific removal of Zfhx1b in mouse  
leads to a wide range of neurocristopathies reminis-  
cent of Mowat-Wilson syndrome. *Hum Mol Genet*  
16(12):1423-1436