

İNSAN MENOPOZUNDA HAYVAN MODELLERİ

76 BÖLÜM

Hasan EROĞLU

Ahmet KURT

Harun Egemen TOLUNAY

İnsan menopozunda kullanılan tedavi yöntemlerinin risk ve faydalarını belirlemek için , yeni tedavi stratejileri geliştirmek ve de menopoz sağlığını geliştirmek için deneysel hayvan modellerinin önemi gitgide artmaktadır. Bu alanda yapılan birçok araştırma memelilerde fizyolojinin anlaşılmasına katkı sağlamış, hayvan modellerinin geliştirilmesinin önü açılmıştır. Şu an kullanılan hayvan modellerinin modifikasyonu menopoz döneminde meydana gelen klinikte sorunların çözümlerine katkı sağlayabilir. Menopozal dönemdeki sorunlar şu şekildedir;

- Kronik overyan yetmezliği ve hormon tedavisi gereksinimi.
- Hormon tedavisi rejimleri (siklik veya sürekli).
- Klinikte kullanılan hormon terapisi formülasyonları.
- Tedavinin optimal süresi ve fırsat pencereleri.

Tüm memelilerde ve özellikle insanda reproduktif fizyoloji kompleks bir süreçtir. Hayvan modelleri, insan menopozunda yaşanan genetik, moleküler, hücresel, organ ve sistem düzeyindeki insanlar üzerinde araştırılmayacak değişikliklerin aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır. Hayvan modelleri, hastalıkların doğasını

aydınlatma, yeni tedavi stratejileri geliştirme, tedavilerin sonuçları ile alakalı prediktif tahminler yapabilmeye olanak sağlayabilmektedirler (1-10)

Primat ve primat olmayan memelilerin overyan yaşlanma süreçleri hakkında yapılan çalışmalar, bu hayvanların insan menopozu ile olan benzerlik veya farklılıklarını göstermiştir. Modern dünyada popülasyonun yaşlanması ve artık kadınların ömrünün üçte birini menopozal evrede geçirmesi bu araştırmalara olan ilgiyi arttırmıştır. 2030 yılında 1.2 milyardan fazla kadının 50 yaş ve üstü olması beklenmektedir. Toplumda giderek artan oranda cerrahi olarak yumurtalıkların çıkarılması ve histerektomi ile menopoz giren hastalar görülmektedir . Menopozdaki kadınların yaklaşık olarak yarısı reçeteye dayalı hormon tedavisi kullanmakta iken, yaklaşık olarak yarısı reçetesiz hormon kullanmaktadır (11-18).

Ulusların nüfuslarının küresel olarak yaşlanması göz önüne alındığında, ekonomilerin iş gücünde kadınlara olan bağımlılığının artması, ilerleyen emeklilik yaşı ile birlikte, temel menopoz biyolojisini aydınlatan bilim keşifleri ve bu keşiflerin menopozal kadın sağlığını aydınlatması son derece önemlidir.

Medroksiprogesteron asetat (MPA)'ın hormon terapisinde kullanımı ve sonucunda yaşananlar prekliniğin klinik uygulama için nasıl önemli olduğunun göstergesi olmuştur. MPA östrojenin uterustaki proliferatif etkisini inhibe etmek için üretilmiştir. Fakat MPA'nın beyindeki etkileri ile ilgili çalışmalar perifer organlardaki etkileri ile ilgili çalışmalardan geride kalmıştır. MPA'nın nöral doku üzerindeki etkileri ile alakalı çalışma WHI'nin yayınlanmasından sonra tamamlandı ve görülmüştür ki MPA uterusta olduğu gibi beyinde de östrojen aksiyonunu bloke etmektedir. Ayrıca MPA'nın östrojenin uterustaki proliferatif etkisini ve apoptozu indüklemesi de beyindeki nöral progenitor hücrelerde aynı şekilde gerçekleşmiştir. WHI'nin klinik araştırmaları kullanılan tedavi rejimlerinin prelinik olarak incelenmesinin kadın menopozu sağlığı için önemini göstermiştir. Şu anda 7 farklı östrojen tedavisi, 7 farklı progesterin, oral veya transdermal yolla kullanılan 8 farklı kombinasyon tedavisi kullanılmaktadır. Bu tedavilerden pek azının akut veya kronik etkileri ve organ sistemlerine etkileri test edilmiştir. Progesterinlerin ve 17-östradiol kombinasyonlarının akut in vivo maruziyeti ile yapılan çalışmalarda nörojenerasyonun artması, etkisizlik veya hücre ölümünün artması gibi farklı sonuçlarla bildirilmektedir (52-61).

İNSAN MENOPOZU ARAŞTIRMALARINDA YENİ HAYVAN MODELLERİ GELİŞTİRMEK

Menopoz döneminde yaşanacak değişikliklerden dolayı risk altında olan genotiplerin araştırılması için geliştirilecek hayvan modelleri, menopoz için kişiselleştirilmiş tedavi anlayışlarının gelişmesine katkı sağlayacaktır. Örneğin östrojen reseptör 1 alfa'daki polimorfizmlerin kognitif gerileme riski oluşturduğu, östrojen reseptör 2B'deki polimorfizmin erken başlangıçlı parkinson ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bazı polimorfizmlerin kadınlarda panik rahatsızlık riskini arttırdığı gösterilmiştir. Endokrin sistemin epigenetik modifikasyonları, bu modifi-

kasyonların seksüel gelişme, seksüel farklılaşma ve yaşlanma üzerindeki etkileri daha iyi anlaşılırsa, prelinik modellerin menopozda risk altındakileri gösterip bu riskleri azaltma ve menopozlu kadının sağlığını güçlendirme imkanı artmaktadır. Şimdiki ve gelecekteki modellerin başarısının sırrı perimenopozal ve menopozal klinik gerçeklerle modellerin prediktif uygunluklarını iyi bir şekilde örtüştürmekte yatmaktadır. Genetik ve epigenetik biliminin sunduğu verilerin stratejik kullanımı ile şuan kullanılan ve gelecekteki modellerin dünyadaki menopoz kliniklerine yeni ufuklar açması mümkün olacaktır (62-67).

Kullanılmakta olan hayvan modellerinde yapılacak modifikasyonlar ile insan menopozunu daha iyi yansıtan modeller elde edilirse, buradan elde edilecek verilerle klinikte yaşanan problemlere çözümler bulunabilir. Yeni jenerasyon hayvan modelleri ile östrojen ve progesteron reseptörlerindeki genetik farklılıkların etkileri incelenebilir, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ve tedavilerin kişiler üzerindeki etkileri incelenebilir. Modellerin başarısının sırrı amaçlanan hedef ve klinik yansımaları arasındaki sıkı korelasyondur. Prelinik modeller klinikteki değişikliklerle uyum içinde olmalıdır. Prediktif geçerliliği yakalamaya odaklanarak, genetik ve epigenetik biliminin stratejik kullanımı ile insan menopozu için yeni hayvan modelleri, klinikte yeni ufuklar açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bellino FL 2000 Nonprimate animal models of menopause: workshop report. Menopause 7:14-24
2. Jucker M 2010 The benefits and limitations of animal models for translational research in neurodegenerative diseases. Nat Med 16:1210-1214
3. Nakao K, Yasoda A, Ebihara K, Hosoda K, Mukoyama M 2009 Translational research of novel hormones: lessons from animal models and rare human diseases for common human diseases. J Mol Med (Berl) 87:1029-1039
4. Brinton RD, Gore AC, Schmidt PJ, Morrison JH 2009 Reproductive aging of female: neural systems. In: Pfaff DW, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE, Rubin RT, eds. Hormones, brain and behavior. 2nded. San Diego: Academic Press; 2199-2216

5. Brinton RD 2010 Neuroendocrinology of aging. In: Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K, eds. Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 163–169
6. Henderson VW, Brinton RD 2010 Menopause and mitochondria: windows into estrogen effects on Alzheimer's disease risk and therapy. *Prog Brain Res* 182:77–964.
7. Soares CN, Maki PM 2010 Introducing a special section on menopause, cognition, and mental health. *Menopause* 17:811
8. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N 2001 Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gend Based Med* 10:843–848
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J 2002 Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321–333
10. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH 2004 Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 291:2947–2958
11. Nelson JF, Felicio LS, Osterburg HH, Finch CE 1981 Altered profiles of estradiol and progesterone associated with prolonged estrous cycles and persistent vaginal cornification in aging C57BL/6J mice. *Biol Reprod* 24:784–794
12. Gosden RG, Laing SC, Felicio LS, Nelson JF, Finch CE 1983 Imminent oocyte exhaustion and reduced follicular recruitment mark the transition to acyclicity in aging C57BL/6J mice. *Biol Reprod* 28:255–260
13. Finch CE, Felicio LS, Mobbs CV, Nelson JF 1984 Ovarian and steroidal influences on neuroendocrine aging processes in female rodents. *Endocr Rev* 5:467–497
14. Wise PM, Krajnak KM, Kashon ML 1996 Menopause: the aging of multiple pacemakers. *Science* 273:67–70
15. Finch CE, Sapolsky RM 1999 The evolution of Alzheimer disease, the reproductive schedule, and apoE isoforms. *Neurobiol Aging* 20:407–428
16. Downs JL, Wise PM 2009 The role of the brain in female reproductive aging. *Mol Cell Endocrinol* 299:32–38
17. Morrison JH, Baxter MG 2012 The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci* 13:240–250
18. World Health Organization 1996 Research on the menopause in the 1990s: report of a World Health Organization Scientific Group. Tech Rep Ser 866. Geneva: World Health Organization
19. Bethea CL, Mirkes SJ, Shively CA, Adams MR 2000 Steroid regulation of tryptophan hydroxylase protein in the dorsal raphe of macaques. *Biological psychiatry* 47:562–576
20. Choi JM, Romeo RD, Brake WG, Bethea CL, Rosenwaks Z, McEwen BS 2003 Estradiol increases pre- and post-synaptic proteins in the CA1 region of the hippocampus in female rhesus macaques (Macaca mulatta). *Endocrinology* 144:4734–4738
21. Kaplan JR, Chen H, Appt SE, Lees CJ, Franke AA, Berga SL, Wilson ME, Manuck SB, Clarkson TB 2010 Impairment of ovarian function and associated health-related abnormalities are attributable to low social status in premenopausal monkeys and not mitigated by a high-isoflavone soy diet. *Human reproduction* 25:3083–3094
22. Mao JZ, Gama C, Yoa J, Ding F, Cadenas E, Brinton RD 2011 Perimenopause accelerates gene expression alterations in female hippocampus. *Soc Neurosci Abstr* 2:596.507
23. Gama CY, J Irwin R, Zhao L, Mao J, Ding F, Chen S, Cadenas E, Brinton RD 2011 Hypothalamic gene expression is differentially impacted by perimenopausal endocrine transition in normal aging female mice. *Soc Neurosci Abstract* 2:596.508
24. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ 2007 Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3040–3043
25. Labrie F, Martel C, Balser J 2011 Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary? *Menopause* 18:30–43
26. Maki PM, Dennerstein L, Clark M, Guthrie J, LaMontagne P, Fornelli D, Little D, Henderson VW, Resnick SM 2011 Perimenopausal use of hormone therapy is associated with enhanced memory and hippocampal function later in life. *Brain Res* 1379:232–243
27. Brinton RD 2005 Investigative models for determining hormone therapy-induced outcomes in brain: evidence in support of a healthy cell bias of estrogen action. *Ann NY Acad Sci* 1052:57–74
28. McEwen BS, Alves SE 1999 Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 20:279–307
29. Woolley CS 2007 Acute effects of estrogen on neuronal physiology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47:657–680
30. Simpkins JW, Yang SH, Sarkar SN, Pearce V 2008 Estrogen actions on mitochondria: physiological and pathological implications. *Mol Cell Endocrinol* 290:51–59
31. Brinton RD 2008 The healthy cell bias of estrogen action: mitochondrial bioenergetics and neurological implications. *Trends Neurosci* 31:529–537
32. Brinton RD 2009 Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. *Trends Pharmacol Sci* 30:212–222
33. Faulds MH, Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA 2012 The diversity of sex steroid action: regulation of metabolism by estrogen signaling. *J Endocrinol* 212:3–12
34. Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC 2006 Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci* 26:10332–10348
35. Sherwin BB 2002 Estrogen and cognitive aging in women. *Trends Pharmacol Sci* 23:527–534
36. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT 2011 Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive

- aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res* 1379:188–198
37. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton 3rd LJ 2008 Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 70:200–209
 38. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, Gostout BS, Bower JH, Maraganore DM, de Andrade M, Melton 3rd LJ 2008 Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 15:1050–1059
 39. Rocca WA, Grossardt BR, Maraganore DM 2008 The long-term effects of oophorectomy on cognitive and motor aging are age dependent. *Neurodegener Dis* 5:257–260
 40. Asante A, Whiteman MK, Kulkarni A, Cox S, Marchbanks PA, Jamieson DJ 2010 Elective oophorectomy in the United States: trends and in-hospital complications, 1998–2006. *Obstet Gynecol* 116:1088–1095
 41. Hoyer PB, Cannady EA, Kroeger NA, Sipes IG 2001 Mechanisms of ovotoxicity induced by environmental chemicals: 4-vinylcyclohexene diepoxide as a model chemical. *Adv Exp Med Biol* 500:73–81
 42. Appt SE, Clarkson TB, Hoyer PB, Kock ND, Goode AK, May MC, Persyn JT, Vail NK, Ethun KF, Chen H, Sen N, Kaplan JR 2010 Experimental induction of reduced ovarian reserve in a nonhuman primate model (*Macaca fascicularis*). *Comp Med* 60:380–388
 43. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA 2010 Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 65:161–166
 44. Mattison DR, Shiromizu K, Nightingale MS 1983 Oocyte destruction by polycyclic aromatic hydrocarbons. *Am J Ind Med* 4:191–202
 45. Borman SM, Christian PJ, Sipes IG, Hoyer PB 2000 Ovotoxicity in female Fischer rats and B6 mice induced by low-dose exposure to three polycyclic aromatic hydrocarbons: comparison through calculation of an ovotoxic index. *Toxicol Appl Pharmacol* 167:191–198
 46. Jurisicova A, Taniuchi A, Li H, Shang Y, Antenos M, Detmar J, Xu J, Matikainen T, Benito Hernández A, Nunez G, Casper RF 2007 Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons diminishes murine ovarian reserve via induction of Harakiri. *J Clin Invest* 117:3971–3978
 47. Flurkey K CJ, Harrison DE 2007 The mouse in aging research. In: Fox JG, Barthold S, Davisson M, Newcomer CE, Quimby FW, Smith A, eds. *The mouse in biomedical research*. 2nd ed. Burlington, MA: Elsevier; 637–672
 48. Mobbs CV, Gee DM, Finch CE 1984 Reproductive senescence in female C57BL/6J mice: ovarian impairments and neuroendocrine impairments that are partially reversible and delayable by ovariectomy. *Endocrinology* 115:1653–1662
 49. Gibbs RB 2000 Long-term treatment with estrogen and progesterone enhances acquisition of a spatial memory task by ovariectomized aged rats. *Neurobiol Aging* 21:107–116
 50. Gibbs RB 2003 Effects of ageing and long-term hormone replacement on cholinergic neurones in the medial septum and nucleus basalis magnocellularis of ovariectomized rats. *J Neuroendocrinol* 15:477–485
 51. Zhao L, Morgan TE, Mao Z, Lin S, Cadenas E, Finch CE, Pike CJ, Mack WJ, Brinton RD 2012 Continuous versus cyclic progesterone exposure differentially regulates hippocampal gene expression and functional profiles. *PLoS One* 7:e31267
 52. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, Baudry M, Wang J, Finch CE, Morgan TE, Pike CJ, Mack WJ, Stanczyk FZ, Nilsen J 2008 Progesterone receptors: form and function in brain. *Front Neuroendocrinol* 29:313–339
 53. Nilsen J, Brinton RD 2002 Impact of progestins on estradiol potentiation of the glutamate calcium response. *Neuroreport* 13:825–830
 54. Nilsen J, Brinton RD 2002 Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: synergy by progesterone and 19-norprogesterone and antagonism by medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology* 143:205–212
 55. Brinton RD, Nilsen J 2003 Effects of estrogen plus progestin on risk of dementia. *JAMA* 290:1706; author reply 1707–1708
 56. Nilsen J, Morales A, Brinton RD 2006 Medroxyprogesterone acetate exacerbates glutamate excitotoxicity. *Gynecol Endocrinol* 22:355–361
 57. Rosario ER, Ramsden M, Pike CJ 2006 Progestins inhibit the neuroprotective effects of estrogen in rat hippocampus. *Brain Res* 1099:206–210
 58. Liu L, Zhao L, She H, Chen S, Wang JM, Wong C, McClure K, Sitruk-Ware R, Brinton RD 2010 Clinically relevant progestins regulate neurogenic and neuroprotective responses in vitro and in vivo. *Endocrinology* 151:5782–5794
 59. Irwin RW, Yao J, Ahmed SS, Hamilton RT, Cadenas E, Brinton RD 2011 Medroxyprogesterone acetate antagonizes estrogen up-regulation of brain mitochondrial function. *Endocrinology* 152:556–567
 60. North American Menopause Society Hormone products for postmenopausal use in the United States and Canada. Mayfield Heights, OH: The North American Menopause Society
 61. Diaz Brinton, Roberta. “Minireview: translational animal models of human menopause: challenges and emerging opportunities.” *Endocrinology* 153.8 (2012): 3571–3578.
 62. Yaffe K, Lui LY, Grady D, Stone K, Morin P 2002 Estrogen receptor 1 polymorphisms and risk of cognitive impairment in older women. *Biol Psychiatry* 51:677–682
 63. Yaffe K, Lindquist K, Sen S, Cauley J, Ferrell R, Pennington B, Harris T, Li R, Cummings SR 2009 Estrogen receptor genotype and risk of cognitive impairment in elders: findings from the Health ABC study. *Neurobiol Aging* 30:607–614
 64. Westberg L, Håkansson A, Melke J, Shahabi HN, Nilsson S, Buervenich S, Carmine A, Ahlberg J, Grundell MB, Schulhof B, Klingborg K, Holmberg B, Sydow O, Olson L, Johnels EB, Eriksson E, Nissbrandt H 2004 Association between the estrogen receptor beta gene

and age of onset of Parkinson's disease. *Psychoneuroendocrinology* 29:993–998

65. Ho HP, Westberg L, Annerbrink K, Olsson M, Melke J, Nilsson S, Baghaei F, Rosmond R, Holm G, Björntorp P, Andersch S, Allgulander C, Eriksson E 2004 Association between a functional poly-morphism in the progesterone receptor gene and panic disorder in women. *Psychoneuroendocrinology* 29:1138–1141
66. Westberg L, Eriksson E 2008 Sex steroid-related candidate genes in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci* 33:319–330
67. Nugent BM, McCarthy MM 2011 Epigenetic underpinnings of developmental sex differences in the brain. *Neuroendocrinology* 93:150–158