



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

## مدل های حیوانی بیماری های نورودژنراتیو (تخریب کننده عصبی)

شیوع بیماری های نورودژنراتیو نظیر بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون با افزایش سن افزایش یافته و تعداد بیماران در سرتاسر دنیا انتظار می رود که در دهه آینده افزایش یابد. درک دقیق مکانیسم های این بیماری ها یک مرحله مهم برای توسعه دارو های اصلاح کننده بیماری می باشد که قادر به پیش گیری از پیشرفت آن ها می باشد. مدل های حیوانی به افزایش دانش و آگاهی در خصوص پاتوفیزیولوژی بیماری های نورودژنراتیو کمک می کند. این مدل ها ابعاد مختلف یک بیماری معین و نیز ضایعات هیستوپاتولوژیک و علائم آن ها را ایجاد می کنند. هدف این مقاله ارایه مدل های حیوانی اصلی برای AD، PD و بیماری هانتینگتون می باشد.

**کلمات کلیدی:** بیماری های نورودژنراتیو (تخریب کننده عصبی)، بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون، بیماری هانتینگتونف مدل های حیوانی

### مقدمه

وقوع بیماری های نورودژنراتیو (تخریب کننده عصبی) با افزایش سن بالا رفته و با در نظر گرفتن فرایند پیر شدن جمعیت جهان، شیوع بیماری های نورودژنراتیو (تخریب کننده عصبی) نظیر بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون، در سال های آینده افزایش می یابد. این موضوع از اهمیت زیادی برای AD، که رایج ترین نوع دمانس و فراموشی است برخوردار بوده 50 تا 60 درصد همه موارد را شامل شده نگرانی های سلامت عمومی را با اثرات اقتصادی و اجتماعی معنی دار نشان می دهند.

هیچ گونه درمانی برای آلزایمر یا سایر بیماری های نورودژنراتیو (تخریب کننده عصبی) وجود ندارد با این حال کارازمایی های فعلی در حال ارزیابی راهبرد های درمانی جدید می باشند. شناسایی دارو های اصلاح کننده بیماری موثر بستگی به درک دقیق مکانیسم های ایتوپاتوژنیک دارد به طوری که راهبرد هایی که در نهایت مانع از رشد آن می شوند و یا پیشرفت آن را متوقف می کنند پیشنهاد می گردند.

به منظور افزایش دانش مربوط به مکانیسم های ایتوپاتوژنیک بیماری های نورودژنراتیو (تخریب کننده عصبی)، یک سری از مدل های حیوانی امروزه استفاده می شوند. هدف این مدل ها عوامل، ضایعات پاتولوژیکی یا علائم

یک بیماری می‌اشد. علاوه بر ارایه اطلاعاتی در خصوص پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها، مدل‌های حیوانی از اهمیت زیادی برای ارزیابی کارایی درمان‌های بالقوه قبل از انجام کارآزمایی بالینی در انسان برخوردار است. در این مقاله داده‌های مربوط به مدل‌های حیوانی برای بیماری الزایمر، PD و هانتینگتون ارایه شده است.

### مدل‌های حیوانی بیماری‌های الزایمر

الزایمر بیش از 60 سال را مبتلا کرده و از علائم اولیه آن می‌توان به اختلال حافظه اشاره کرد ولی علائم بعدی آن شامل اختلالات بصیری مکانی، زبانی و حرکتی است. در حال حاضر، هیچ‌گونه راهبرد اصلاح بیماری موثر برای الزایمر وجود ندارد و داروهای موجود منجر به بهبود علائم شناختی و رفتاری نشده است. اگرچه مدل‌های حیوانی به شدت موجب افزایش دانش و درک ما از پاتوژنز AD شده‌اند، با این حال کمبود دانش در خصوص عوامل آن موجب شده است تا توسعه مدل‌های نشان‌دهنده ویژگی‌های الزایمر سخت باشد و این مانع از کشف و مطالعه داروهای موثر می‌شود. امروزه، رایج‌ترین مدل‌های حیوانی بر اساس موتاسیون‌های ژنتیکی مرتبط با الزایمر توسعه یافته‌اند. با این حال، طیف وسیعی از موارد مربوط به الزایمر به صورت پراکنده بوده و دلایل آن‌ها مشخص نیست. از این روی این مدل‌های حیوانی مبتنی بر ژنتیک همه ویژگی‌های الزایمر تصادفی را نشان نداده و همه عوامل موثر بر اتیوپاتوژنز AD را پوشش نمی‌دهد. یک عامل پیچیده دیگر این است که مدل‌های حیوانی الزایمر، کاهش سلول‌های نورونی گسترده را در بیماران انسانی نشان نمی‌دهد (6).

یکی از نقاط و مراحل هیستوپاتولوژیک AD (الزایمر)، انباشت پلاک‌های آمیلوئیدی و نوروفیبریلاتوری می‌باشد. پلاک‌های آمیلوئیدی برون سلولی از پپتیدهای پروتئین امیلوئید بتا تشکیل شده است که قطعات تشکیل شده با کلیواژ پروتئین پیش‌ساز امیلوئید می‌باشد. APP را می‌توان با سکرنازهای الف و گاما فراوری کرد که ایجاد یک محصول غیر امیلودژنیک کرده و یا با سکرناز بتا و گاما، تولید پپتیدهای AB می‌کند که آمیلو دیوژنیک بوده و در معرض تشکیل پلاک‌ها قرار دارد (شکل 1). با این حال هیچ‌گونه همبستگی‌ای بین تعداد پلاک‌های کورتیکول و اختلال شناختی در بیماران الزایمری وجود ندارد و بسیاری از افراد دارای پلاک‌های امیلوئیدی بدون اختلال شناختی یا دمانس می‌باشند. به علاوه، مقدار و توپوگرافی پلاک‌های پیر با شدت دمانس ارتباط دارد و رسوب امیلوئید در طی پیشرفت بیماری به صورت ثابت باقی می‌ماند. پیش‌رفت بالینی علائم الزایمر با پیشرفت رسوب امیلوئید در مغز انسان هماهنگ می‌باشد ولی ظاهراً ارتباطی با پیشرفت پاتولوژی‌ها ندارد. این مجموعه از داده

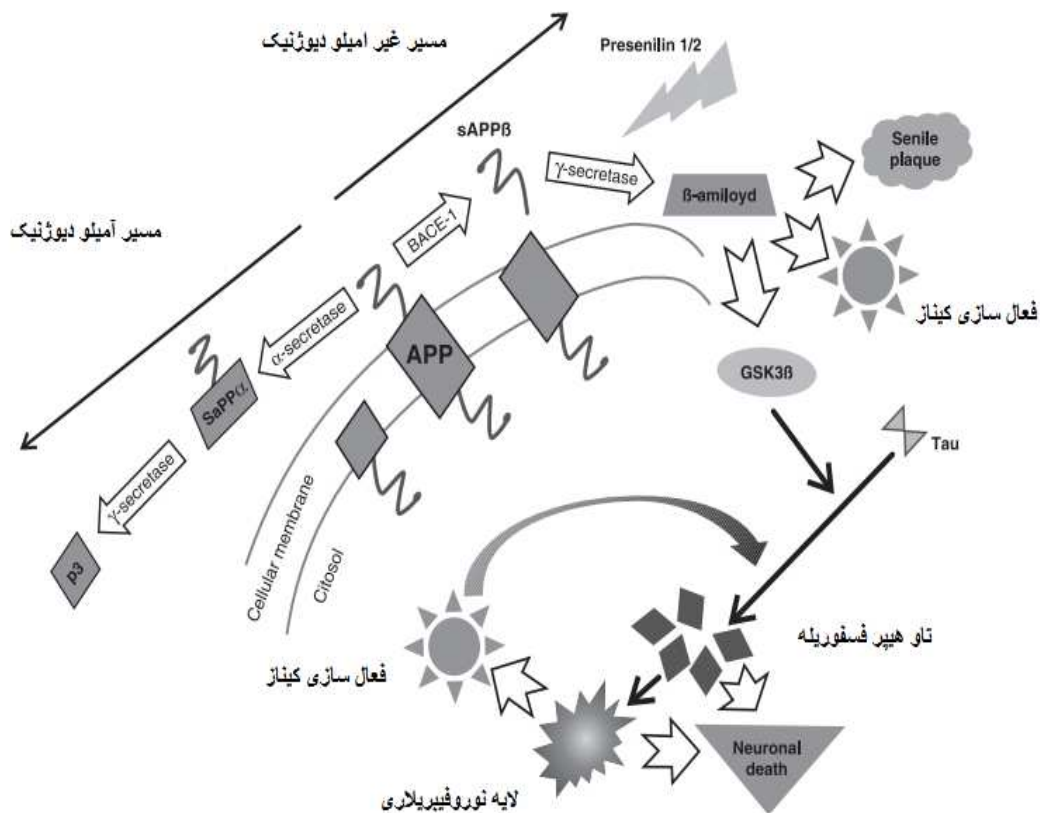
ها نشان می دهد که عواملی به غیر از امیلوئید می تواند نقش مهمی در پیشرفت بیماری داشته باشد. برای مثال، گونه های الیگومریک محلول  $A\beta$  تشکیل شده با 1 تا 30 آمینو اسید  $A\beta$  همبستگی بهتری از پلاک های امیلوئید با زوال شناختی در هر دو انسان و موش ترا ریخته الزایمر دارد. زوال سیناپسی ناشی از اثر توروکسیک الیگومر های  $A\beta$  محلول یا پاتولوژی تاو مستقیماً با اختلال شناختی ارتباط دارد (11-12).

چون  $A\beta$  مستقیماً در پاتوژنز الزایمر نقش دارد، مدل های موش جونده با اینفوژن مغزی پپتید های  $A\beta$  تولید شدند. از همه مهم تر این که ، تزریق مغزی مستقیم پپتید های  $A\beta$  منجر به اختلالات شناختی و حافظه و نیز تغییراتی نوروپاتولوژیکی می شود که مشابه با الزایمر انسان می باشد از جمله التهاب ، فعال سازی میکروگلیال و زوال سلولی محدود. مدل اینفوژن به محققان امکان تجویز مقادیر مشخصی از گونه های  $A\beta$  با طول و توالی مشخص را به جای چندین ماه انتظار برای توسعه تغییرات پاتولوژیکی در حیوانات ترا ریخته می شود. مدل های اینفوژن  $A\beta$  برای تست دارویی پیش بالینی بسیار مفید هستند زیرا آن ها قادر به تولید نتایج آزمایشی از جمله پاتولوژی پلاک در چارچوب زمانی چند هفته ای می باشد. با این حال، غلظت  $A\beta$  تزریق شده اندکی بزرگ تر از سطوح  $A\beta$  در مغز بیماران الزایمری بوده و این منجر به بروز تغییرات مغزی ای می شود که فراتر از اثرات افزایش سن بر روی پیش رفت الزایمر می باشد (14). بر عکس، موش های اصلاح شده ژنتیک بیان کننده APP یا  $A\beta_{42}$  انباشت پلاک های  $A\beta$  و الیگومر های محلول  $A\beta$  به شکل وابسته به سن می شوند (15). این مدل های موشی APP، رسوب  $A\beta$  پیشرونده را در هر دو پلاک، انژیوپاتی مغزی آمیلوئید، استروسیتوز، میکرو گلیزیس، آتروفی هیپوکامپ خفیف، تغییرات انتقال عصبی و نقص های شناختی و رفتاری تسریع می کند.

لایه نوروفیبریلاری درون سلولی به دلیل هیپر فسفوریلاسیون و الیگومیزاسیون تاو تشکیل می شود که یک پروتین مرتبط با میکروتوبول بوده و در آکسون ها عمدتاً حضور دارد (16-17). مدل های موشی APP دو لایه های نوروفیبریلاری را توسعه نداده و زوال نورونی اندکی را نشان می دهند، و این در حالی است که تاو هیپر فسفوریله را می توان در مناطق مغزی مختلف مشاهده کرد (18). موش های تولید کننده  $A\beta$  بیش از حد، دو لایه های نوروفیبریلاری را نیز نشان نمی دهند. با این حال پاتولوژی  $A\beta$  قادر به فعال سازی کیناز، تنظیم کاهشی فسفاتاز ها و اختلال در تجزیه تاو بوده و در نهایت منجر به پاتولوژی تاو می شوند (6). این داده ها موید تئوری شار امیلوئید

است که بر طبق آن انباشت  $A\beta$  یک رویداد پاتوفیزیولوژیکی اولیه در AD بوده و منجر به ترکیب تاو، زوال سیناپتیک و مرگ سلول می شود (9). این مسئله نشان داده شده است که حذف  $A\beta$  از طریق ایمونوتراپی نیز منجر به حذف دانه های تاو هیپر فسفوریله می شود (19). الیگومر های  $A\beta$  موجب اختلال در فعالیت پروتئوزوم می شوند و این مسئله منجر به انباشت پاتولوژیکی وابسته به سن  $A\beta$  و تاو در انسان و مدل های موش الزایمر می شود. موش های بیان کننده هر دو APP جهش یافته و تاو، آسیب شناسی نوروفیبریلاری بیشتری را در مقایسه با موش های تاو جهش یافته نشان دادند و این بیانگر آن است که انباشت  $A\beta$  منجر به پاتولوژی تاو می شود (22). به علاوه، تزریق پپتید  $A\beta$  به مغز موش تراریخته تاو موجب تشدید پاتولوژی تاو می شود (22-23). تلاقی موش تراریخته APP با موش تاو مانع از همه اختلالات شناختی مرتبط با حضور APP شده و این نشان می دهد که فعال سازی پاتولوژی تاو از طریق  $A\beta$  برای اختلال شناختی می باشد (24). بر عکس، انباشت  $A\beta$  با غیاب تاو تغییر نمی کند. همان طور که قبلا گفته شد، موش تراریخته APP موجب توسعه دو لایه های نوروفیبریلاری گسترده نمی شود و تاو قابل حل می باشد. در واقع، تاو محلول می تواند برای بیماری مهم تر از تاو رسوب یافته باشد.

در طی پیشرفت AD، تاو پروتئین آکسونی در چارچوب اسپین های دندریتی انباشته شده و منجر به اختلال در عملکرد سیناپسی می شود (25). با استفاده از موش ناک اوت تاو و موش بیان کننده تاو، نشان داده شده است که پروتئین تاو موجود در دندریت ها قادر به هدف یابی کیناز پروتئین Fyn با پایانه های پسا سیناپسی می باشد که زیر واحد NR2B گیرنده N-متیل دی اسپارات را فسفوریله می شود. این گیرنده موجب افزایش مکان یابی NMDA در غشای پسا سیناپسی شده و از این روی جریان کلسیم به نوروون موجب تسیل اگزایتو سیتوکسیتی می شود. با استفاده از مدل موشی APP الزایمر، گزارش شده است که الیگومر های  $A\beta$  قادر به تنظیم ترافیک سلولی گیرنده NMDA می باشند. از این روی موش ناک اوت تاو و موش بیان کننده APP برای تشریح مکانیسم های ضروری مرتبط با پاتوفیزیولوژی AD مفید بوده است.



شکل 1: پاتوفیزیولوژی بیماری الزایمر. پروتین پیش ساز امیلوئید را می توان با مسیر غیر امیلودژنیک یا با مسیر امیلودژنیک کلیواژ کرد. در مسیر غیر امیلودژنیک، APP ابتدا با سكرتاز الفا کلیواژ شده و موجب آزاد سازی یک قطعه بزرگ از APP می شود که سپس با گاما سكرتاز هضم شده و منجر به تولید P3 غیر سمی می شود. در مسیر امیلودژنیک، APP ابتدا با BACE-1 فراوری شده و تولید یک قطعه ای می کند که با گاما سكرتاز تقسیم می شود.

انباشت اشکال هیپر فسفوریله تاو برای سلول سمی بوده و منجر به تشکیل لایه های نوروفیبریلاری می شود که با فعال سازی مرگ نورونی و کیناز مرتبط است.

از این روی BACE 1 یک هدف بالقوه برای درمان الزایمر می باشد. در تایید این فرضیه تلاقی موش تراریخته APP، موش Tg2576 با موش ناک اوت BACE 1، منجر به تولید موشی می شود که زوال شناختی، اختلال کولینرژیک و سطوح بالایی از  $A\beta$  شده و در موش Tg2576 می شود (31).

اگرچه مدل های موش AD منجر به ایجاد ابعاد متفاوتی از پاتوژن بیماری شده است تا کنون هیچ دارویی برای درمان الزایمر با استفاده از این مدل ها توسعه نیافته است. زوال سلول نورونی گسترده در بیماران الزایمر رخ می

دهد و در مدل های الزایمر مشاهده نمی شود. یک مدل حیوانی نشان دهنده بیشتر ابعاد پاتولوژیکی الزایمر از جمله مرگ نورونی بالا برای انتخاب دارای موثر در AD می باشد. موش تراژنی بیان کننده پنی سیلین 1 و 2 جهش یافته، فنوتیپ اصلی را نشان نمی دهد (32-34).

با این حال، لایه های نوروفیبریلاری در این مدل تراژنی مضاعف نادر می باشند. برای غلبه بر این مسئله یک موش تراژنی سه گانه بیان کننده تاو جهش یافته، توسعه یافته و این مدل موش AD بیشتر ویژگی های مرتبط با الزایمر را نشان می دهد. برای تولید این موتانت سه گانه، ساختار های تراژنی به جنین تک سلولی از پرنزلیین 1 مونات هموزایگوس تزریق شدند و مانع از ترکیب ژن های تاو و APP در نسل های بعدی شدند. بر طبق تئوری شار امیلوییدی، این موش تراریخته تولید پلاک های  $A\beta$  قبل از لایه های نوروفیبریلاری می شود. این علاوه بر التهاب، اختلال سیناپسی و زوال شناختی است. به دلیل رشد زیاد مدل های چوندگان AD، این دیدگاه به بررسی مدل های مختلف الزایمر پرداخته است. برای مرور دقیق مدل های الزایمر اصلاح شده ژنتیکی ما به وب سایت تخصصی <http://www.alzforum.org> می شود.

علاوه بر مدل های پستانداران، گورخر ماهی به عنوان یک ارگانسیم مدل برای مطالعه الزایمر در نظر گرفته شده است. گورخر ماهی دارای ویژگی هایی است که موجب شده است تا به عنوان یک ارگانسیم مدل برای بیماری های سیستم عصبی مرکزی تلقی شود. به علاوه جنین آن ها دارای رشد خارجی بوده و شفاف است و این امکان مشاهده مستقیم جنین زایی و تشکیل CNS را می دهد. گورخر ماهی رفتار های پیچیده ای در حافظه و پاسخ های شرطی می باشد. مدل های گورخر ماهی تراژنی از اهمیت زیادی در بررسی نورودژنراسیون برخوردار است.

اختلالات بویایی معمولاً در مرحله اولیه PD رخ می دهد. ناهنجاری های خواب و شکست خودکار با علائم حرکتی همراه است. بر طبق این طیف گسترده از علائم غیر حرکتی، ناهنجاری های هیستوپاتولوژیک می شود. بر طبق این طیف گسترده از علائم نیز وجود دارد که در زمینه های دیگر مطالعه شده است. بسیاری از مطالعات بالینی نشان داده است که علائم غیر حرکتی مقدم بر شروع علائم حرکتی در PD می باشد و این بر لزوم درک مسیر های مولکولی تحریک کننده فرایند نورودژنراتیو تاثیر دارد.

تجویز MPTP به پریمات ها و نخستی های انسانی یک مدل آزمایشی است که بسیار مشابه با ویژگی های پاتولوژیکی PD می باشد از جمله کاهش نیگرواستریاتال دوپامین دوپامین و اکسترا استریاتال، نورآدرنالین و سروتونین تغییرات مشاهده شده در بیماران مبتلا به PD می شود. در این مدل، علایم حرکتی بسیار مشابه با علایم نشان داده شده در انسان می باشد (اکیناز، برادی کیناز و ناهنجاری های حرکتی) به جز موارد دیگر می شود. این علایم با دارو های دوپامینرژیک برگشت پذیر هستند که در PD موثر می باشند. این مدل به طور گسترده ای برای بررسی تیمار ها و درمان های دارویی جدید برای PD و نیز راهبرد های اجتناب از دیسکنزی مرتبط با درمان استفاده شده است. نقش مهم برای التهاب صبی در پاتولوژی PD، به خصوص  $IFN-\gamma$  و  $TNF-\alpha$  موجب تحریک فعال سازی میکرو گلیال می شود که مقدم بر مرگ نورونی می باشد و در این مدل برجسته تر شده است. در موش، MPTP نیز موجب تحریک دژنراسیون دوپامینرژیک شده و آن را تبدیل به یک مدل فراوان کرده است. روتنون که یک علف کش مورد استفاده در کشاورزی است، به شدت لیپوفیلیک بوده و به آسانی از سد مغزی عبور می کند. روتنون یک بازدارنده کمپلکس میتوکندری می باشد ولی بر خلاف MPTP، ورود آن به سلول، بستگی به انتقال دهنده خاص ندارد. سمیت روتنون بر اساس تنش اکسیداتیو و تولید گونه اکسیژن واکنشی می باشد. دوز بالای روتنون موجب تحریک نورودژنراسیون عمومی می شود و از این روی مطالعات در رژیم دوز پایین در تجویز سیساماتیک در جوندگان صورت گرفته اند. در این شرایط، اجسام لوی مثبت الفا سینکلین در سیستم نیگرو استریاتال مشاهده می شود.

بر خلاف MPTP و روتنون، 6-OHDA از سد خونی مغزی عبور نمی کند و بایستی به مغز از طریق شیوه جراحی استروتوکسیک تزریق می شود. این به نورو ن های دوپامینرژیک به دلیل قرابت بالا با انتقال دهنده دوپامین جذب می شود. در درون نورو ن ها، 6-OHDA در گونه های اکسیژن واکنشی اکسید شده و منجر به بازدارندگی زنجیره انتقال الکترون و استرس اکسیداتیو می شود. 6-OHDA معمولا به نیگرا و یا استریاتوم تزریق می شود. تزریق یک سوپه امکان ارزیابی مرگ سلول نورو ن و پارامتر های مولکولی را در نیم کره ضایعات در مقایسه با نیم کره سالم می دهد. تخلیه دوپامین، درصد مرگ و میر نورو ن منجر به بروز علایم حرکتی می شود و نقص های رفتاری در این مدل ارزیابی شده است. نه اجسام لویی و نه اختلالات بویایی در حیوانات درمان شده با 6-OHDA مشاهده نشده است. این مدل برای مطالعه نقش گلیا در فرایند نورودژنراتیو مفید است. برای مثال،



سارا و همکاران نشان داده اند که فعال سازی گلیا با اینترلوکین بتا قبل از تزریق 6-OHDA می شود. بر عکس، میکرو گلیا فعال شده با بیان بالا و بیان ناهنجار سیتوکین های التهابی موجب فعال سازی گونه های اکسیژنی شده است که در نورودنژراسیون نقش دارد.

اگرچه بیشتر موارد PD به صورت تصادفی است، تقریباً 5 تا 10 درصد موروثی می شود. حداقل 16 مکان ژنی در PD نقش داشته اند با این حال وراثت پذیری به طور کامل درک نمی شود. رایج ترین مسئله PD، جهش غالب در کیناز تکرار غنی از لوسئین 2 می باشد که یک انزیمی است که در پویایی سیتواسکلتون و کارکرد وزیکول سیناپسی نقش دارد. جهش غالب مرتبط با بسیاری از مسیر های مولکولی نظیر پروتولیز واسه به ابی کویتین می شود. جهش مغلوب در مسیر های میتوکندری مهم مربوط به پاسخ تنش اکسیداتیو می شود. اگرچه چونندگان اصلاح شده ژنتیکی برای تشریح مسیر های مولکولی در مرگ و میر نورون استفاده شده اند ولی هیچ یک از آن ها نورودنژراسیون قابل توجه PD را نشان نداده اند.

التهاب عصبی نیز نقش مهمی در پاتوژنز PD ایفا می کند زیرا سطوح بالای سیتوکین در تحلیل پس از مرگ سیستم های نیگرو استریاتال شناسایی می شوند و در مایع مغزی نخاعی و نیز در پلاسما حاصل از بیماران PD شناسایی شده اند (74-74). اینفیوژن LPS در سابتنشیا نیگرا موجب تحریک فعال سازی میکرو گلیا می شود که مانع از دژنراسیون نورون های دوپامینورژیک می شود. اگرچه نشان داده شده است که میکرو گلیای فعال  $TNF-\alpha$ ،  $IL-1\beta$ ، اکسید نیتریک موجب فعال سازی مجدد گونه اکسیژن پس از تزریق LPS می شود و یک رابطه علت و معلول بین این واسطه ها و مرگ سلول های نورونی بوده است.

نقش مدل های بی مهره به خصوص مدل دروسفیل در ارزیابی مسیر های ژنتیکی مرتبط با ژن PD شناخته شده است. این مدل پرنده حاکی از اهمیت پارکین و PINK1 برای رویداد های شکاف و فزیون و نیز اتروفی می باشد که در مسیر ژنتیکی عمل می کند. ژن الفاسینکولین یک ژن شناخته شده با PD است که فاقد همولوگ در دروسفیل است. موتاسیون LRRK2 موجب تحریک اختلال دوپامینرژیک و میتوکندری در دروسفل می شود. در این مدل ویژه، فعال سازی کیناز پروتین، نسوسر انرژی سلولی، یک حفاظت قوی را بر روی اختلال پروتین در هر دو LRRK2 ایجاد می کند.

مدل های حیوانی بیماری هانتینگتون

HD یک اختلال نورودژنراتیو موروثی غالب اتوزومی با حرکت پیشرونده، علایم شناختی و روانی همراه بوده و منجر به مرگ و میر می شود (81-82). دمانس و وراثت غالب اتوزومی به صورت تریاد هانتینگتون در نظر گرفته می شود. توسعه پلی گلوتامین در منطقه آمینو ترمال پروتین هانتینگتون، عامل هانتینگتون می باشد و طول تکرار پلی گلوتامات همبستگی معکوسی با سن شروع بیماری و همبستگی مستقیمی با شدت علایم دارد. اگرچه این موضوع به خوبی اثبات شده است که HTT جهش یافته مسئول تحریک HD است، مکانیسم های پاتوژنیسیته HTT جهش یافته شناخته نشده است. داده هایی برای توجیه این وجود ندارد که چرا پروتین موتانت که در سرتاسر بدن بیان می شود منجر به مرگ نورو می شود. کلیواژ HTT پلی گلوتامین منجر به آزاد سازی قطعات حاوی تکرار پلی گلوتامین می شود. از همه مهم تر، زوال نورو می های کورتیکول و استریاتال با علایم HD همبستگی دارد.

بر خلاف اکثریت موارد AD و PD، که تصادفی می باشند، هانتینگتون یک بیماری نورولوژیک ارثی می باشد که ناشی از موتاسیون تک زنی می باشد و امکان توسعه مدل های انسانی را با استفاده از تغییرات ژنتیکی می شود. این مدل ها شامل موش تراریخته نظیر R6/2 و N171-82Q بوده و منطقه آمینوترمال موتانت HTT را بیان می کنند. موش R6/2 فنوتیپ قوی را نشان می دهد از جمله اختلال حرکتی نظیر عدم هماهنگی حرکتی، فعالیت بیش از حد و اختلال یادگیری با سن شروع چهار هفته (89-95-96). تشکیلات ترکیبی در موش R62 مطرح است که مشابه با ابعاد بیوپسی از بیماران HD بوده و قبل از توسعه علایم است (87-97). این موش تراریخته، علایم نورولوژیکی شدید و مرگ و میر اولیه 3 تا 6 ماه سن را نشان داده اند. شروع سریع و فنوتیپ برجسته موجب شده است تا این مدل برای تست دارو مفید باشد. با این حال، علی رغم داشتن یک فنوتیپ قوی، موش R62 یک مدل صحیح هانتینگتون نیست زیرا این مدل منطقه آمینوترمال پروتین HTT را بیان می کند. اگرچه ویژگی های بالینی و الگوی دژنراسیون نرونی متفاوت است، همه بیماری های توسعه پلی گلوتامین در نهایت اختلالاتی هستند که در بزرگ سالی شروع شده و از 10 تا 30 سال پیشرفت می کند

موش تراژنی YAC128 و BACHD، که به ترتیب 128 و 97 پلی گلوتامین را در منطقه پایانه آمینی HTT انسانی موتانت نشان می دهد. از این روی نشان داده شده است که BACHD نقص R62 را نشان می دهد. گزارش شده است که BACHD یک فنوتیپ قوی تر از YAC128 را نشان داده است به خصوص زمانی که هر

دو موش تحت یک پروتوکل رفتاری تست شود. به علاوه همین مطالعه نشان می دهد که HdhQ111/Q111 یک فنوتیپ ساده را نشان داده و ناهنجاری های رفتاری کم تری را از موش YAC128 و R6/2, BACHD می شود. مدل موش ناک این HD، فنوتیپ معتدل تری را از R62 را در زمان بیان پلی گلوتامین 150 نشان می دهد. HdhQ150/Q150 تغییرات رفتاری جدیدی را نشان می دهد و از این روی همان طور که در بیماران هانتینگتون گفته شد، مدل موش هانتینگتون با تکرار های بیشتر فنوتیپ قوی تر را نشان می دهد.

یعنی، در رابطه با موش تراژنی، موش YAC46 و YAC72 ناهنجاری های رفتاری را نشان نداده اند و این در حالی است که موش YAC128 فنوتیپ قابل ملاحظه را نشان دادند.

به طور کلی مدل های موش هانتینگتون که فنوتیپ های شدیدی را نشان می دهند انباشت زودهنگام دانه های HTT و نیز مرگ نورونی زودهنگام را نشان دادند. مدل های YAC128, BACHD, و Knock-in HD با تکرار های پلیگلوتامات از 97 تا 150 پلی گلوتامین دانه های HTT را تنها در سنین بالا نشان داده اند. موش BACHD، اتروفی قشر مغزی و نورودژنراسیون را در سن 12 ماهه نشان داده اند. با این حال دانه های HTT را می توان در مغز BACHD مشاهده کرد. YAC128 اتروفی استریاتال را در سن 12 ماهگی نشان داده اند. به علاوه، دانه های HTT را می توان در موش YAC128 و 12 و 18 ماهه مشاهده کرده است. HdhQ111/Q111 و HdhQ150/Q150 ضایعات درون سلولی را در استریتوم نشان داده اند با این حال در سنین بالاتر، نظیر 15 تا 22 ماه این مورد مشهود تر بوده است.

اگرچه مدل های جوش هانتینگتون، رویداد های ژنتیکی عامل هانتینگتون را تکرار می کنند بیشتر مدل های موشی، زوال سلول نورونی را در بیماران هانتینگتون نشان نداده اند. این یکی از موانع اصلی نه تنها در مدل های موش هانتینگتون بلکه در الزایمر می باشد. موتانت HTT برای حیوانات بزرگ تر سمی به نظیر می رسد نظیر خوک ها و میمون ها و این سمی تر از مدل های موش هانتینگتون است. با این حال علی رغم مزیت، هزینه بالا و زیر ساختار های پیچیده لازم برای این جانوران بزرگ تر با مشکلاتی در استفاده از این مدل های هانتینگتون همراه بوده است.

حیوانات کوچک، از جمله دروسفیل و الگانس، به عنوان حیوانات مدل هانتینگتون استفاده می شوند. همان طور که در بالا گفته شد، زمان تولید مثل موجب شده است تا این حیوانات برای مدل سازی بیماری های نورودژنراتیو

مفید باشند. شناسایی ارتولوگ های دروسیفیلا از HTT انسانی نشان می دهد که بسیاری از مسیر هایی که در آن HTT عمل می کنند به این ترتیب دروسفیل یک مدل خوب برای مطالعه هانتینگتون است. به علاوه، دیگر ویژگی دروسفیل به عنوان مدل HD این است که نورودژنراسیون را می توان امتیاز بندی کرد. بیان بالای موتانت HTT در دروسفیل منجر به تشکیل دانه، مرگ نورون و کاهش طول عمر می شود (109-110). به علاوه، مدل های دروسفیل از جمله اختلال حرکتی و یادگیری و اختلال حافظه نیز وجود دارد. همه این ویژگی ها موجب شده اند تا دروسفیل مدل مناسبی برای تست دارو باشد.

گونه الگانس بیان کننده پرنیتین فلورسنت سبز پلی گلوتامین در سلول های ماهیچه ای توسعه یافته است و این نماتود جهش یافته یک شکل ترکیبی، سمیت سلولی و پارالیز را در حالت وابسته به سن و تکرار را نشان داده است. الگانس بیان کننده قطعه امینو ترمینال HTT انسان حاوی پلی گلوتامین در نورون های مختلف توسعه یافته است. دژنراسیون نشان داده شده با این مدل های الگانس بستگی به طول سن و پلی گلوتامین دارد. این مدل های الگانس برای بررسی پروتین های دخی در طی آزمایش دارو استفاده شده اند. با این حال، مرگ سلول نورون در این مدل های الگانس قوی نبوده است.

### نتیجه گیری

مدل های حیوانی اهمیت و نقش زیادی در درک پاتوفیزیولوژی بیماری های نورودژنراتیو دارند. بر عکس، از آن جا که بیماری انسانی نورودژنراتیو در هر دو حوزه آسیب شناسی و بالینی اهمیت دارد، حیوانات مدل تنها بخشی از این سناریوی پیچیده هستند. به علاوه، توجه زیادی به مدل های حیوانی ژنتیکی و تراژنی شده است و این در حالی است که بیشتر نمونه های انسانی الزایمر PD مطلوب تر بوده اند. روی هم رفته این ابعاد، نقش محدود مدل های حیوانی را در توسعه راهبرد های درمانی اصلاح کننده بیماری موثر گزارش شده است. از این روی، چالش زیادی رای توسعه نسل بعدی مدل های حیوانی برای کمک به درمان و پیشگیری از بیماری های نورودژنراتیو می شود.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی