

DeneySEL Şizofreni Modelleri: Psikofarmakolojik Bakış

Experimental Schizophrenia Models: Psychopharmacological Perspective

Gökhan ÜNAL,^a
Feyza ARICIOĞLU^b

^aFarmakoloji AD,
Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Kayseri

^bFarmakoloji AD,
Psikofarmakoloji Araştırma Birimi,
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 27.12.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 25.01.2018

Yazışma Adresi/Correspondence:
Feyza ARICIOĞLU
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmakoloji AD,
Psikofarmakoloji Araştırma Birimi,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
feyz.a.ariocioğlu@gmail.com

ÖZET Şizofreni, yaklaşık %1 prevalansı ile psikiyatrik hastalıklar arasında önemli yer tutan yıkıcı ve karmaşık bir hastalıktır. Şizofreninin klinik bulguları halüsinasyon, delüzyon gibi pozitif semptomlar; anhedoni, sosyal geri çekilme gibi negatif semptomlar ile dikkat, öğrenme ve bellek bozuklukları gibi bilişsel semptomlardan oluşmaktadır. Mevcut tedaviler ile şizofreninin pozitif semptomlarında önemli derecede düzelme sağlanmasına rağmen, negatif ve bilişsel semptomlar yeterince düzeltilmemektedir. Bunun yanında, tedavide kullanılan antipsikotik ilaçlar ile de ciddi yan etkiler meydana gelmektedir. Klinikteki bu durum şizofreni tedavisi açısından yeni yaklaşımların ve ilaç adayı moleküllerin geliştirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Yeni ilaç geliştirme çalışmalarının ilk ve en önemli basamaklarından biri de yeni tedaviler için ilaç adayı, moleküllerin etkilerinin deneysel hayvan modellerinde incelenmesidir. Deneysel hayvan modelleri, kompleks psikiyatrik hastalıkların yapısının aydınlatılması, insanlarda deneme imkânı bulunmayan yeni tedavi yaklaşımlarının uygulanabilmesi ve insana göre daha kısa sürelerde hastalık modellerinin oluşması gibi önemli avantajlara sahiptir. Bir deneysel modelin insandaki bir patolojiyi taklit etme ölçüsü görünüşsel, yapısal ve öngörülse olmak üzere üç geçerlilik kriteri ile değerlendirilmektedir. Deneysel şizofreni modelleri, modelin oluşturulma dönemi ve uygulanan yöntemlere göre; nörogelişimsel, farmakolojik, cerrahi ve genetik olmak üzere 4 ana başlık altında toplanmaktadır. Bu çalışmada, kemirgenlerde çeşitli yöntemler ile oluşturulan şizofreni modellerinin görünüşsel, yapısal ve öngörülse geçerlilik kriterlerini ne derecede karşıladıklarının detaylı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni; psikofarmakoloji; deneysel hayvan modelleri

ABSTRACT Schizophrenia is a complex and devastating disease with approximately 1% prevalence. Clinical findings of schizophrenia is consists of positive symptoms such as hallucination and delusion, negative symptoms such as anhedonia and social withdrawal, cognitive symptoms such as attentional and cognitive deficits. Although current treatments are successful to improve positive symptoms of schizophrenia, negative and cognitive symptoms are unfortunately untreated yet. In addition to this, drugs used in the schizophrenia treatment cause severe side effects. The situation in clinic shows the significance of the developing new drugs for schizophrenia treatment. Examining the effect of the candidate drugs on experimental animal models is the first and one of the most important steps in new drug development studies. Experimental animal models provide great advantages in preclinical studies because of the elucidation of the structure of complex psychiatric disorders, the application of new therapeutic approaches that are not possible in humans and development of disease model in a shorter time compared to humans. An experimental animal model is assessed with three validity criteria: aspectual, construct and predictable validity criterias. Experimental schizophrenia models are grouped in four main classes as neurodevelopmental, pharmacological, lesion and genetic. In this study, we investigated in detail that how schizophrenia models developed by different methods meet face, construct and predictive validity criterias in rodents.

Keywords: Schizophrenia; psychopharmacology; experimental animal models

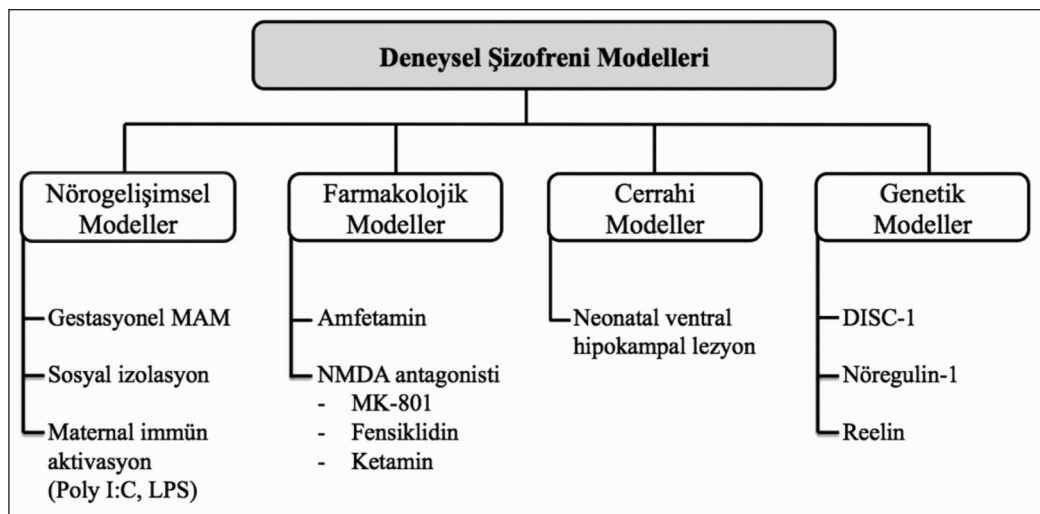
DENEYSSEL ŞİZOFRENİ MODELLERİ

Şizofreni prevalansı yaklaşık %1'dir ve bu prevalans ile psikiyatrik hastalıklar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Şizofreninin klinik bulguları başta pozitif, negatif ve bilişsel semptomlar olmak üzere çeşitli davranışsal bozuklukları içermektedir. Bunlardan pozitif semptomlar; halüsinasyon ve delüzyon, negatif semptomlar; anhedoni, sosyal geri çekilme, duygudurum ifadesinde eksiklik, motivasyon kaybı, bilişsel semptomlar ise dikkat, öğrenme ve bellekteki bozuklukları ifade etmektedir.¹ Mevcut tedavide kullanılan antipsikotik ilaçlar ile pozitif semptomlarda önemli derecede düzelme sağlanabilmektedir, fakat negatif ve bilişsel semptomlar için maalesef aynı başarı sağlanamamaktadır. Bunun yanında kullanılan antipsikotik ilaçlar ile ekstrapiramidal yan etkiler, metabolik bozukluklar gibi önemli yan etkiler meydana gelmektedir. Bu nedenlerden dolayı şizofreni tedavisinde yeni ilaçların keşfedilmesi oldukça önemlidir.² Yeni bir ilaç geliştirmenin ilk ve şüphesiz en önemli basamaklarından biri de söz konusu aday moleküllerin etkilerinin deneysel hayvan modelleri üzerinde incelenmesidir.

Deneysel hayvan çalışmaları; kompleks psikiyatrik hastalıkların nörobiyolojisinin aydınlatılması,

yeni tedavi yaklaşımlarının araştırılması ve insana göre daha kısa sürelerde hastalıkların oluşması gibi özellikleri nedeni ile prelinik araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Deneysel hayvanlarının farklı yaşam dönemlerinde farklı teknikler ve/veya kimyasal maddeler kullanılarak farklı niteliklerde şizofreni modelleri oluşturulabilmektedir. Deneysel şizofreni modelleri; nörogelişimsel farmakolojik, cerrahi ve genetik olmak üzere 4 ana başlık altında toplanmaktadır (Şekil 1).³⁻⁵

Deneysel hayvan çalışmalarında bir modelin klinikteki patolojiyi ne derecede yansıttığını gösteren 3 temel geçerlilik kriteri bulunmaktadır. Bunlar görünüşsel (semptomatik homoloji), yapısal (modelin hastalığındaki nörobiyolojik değişiklikleri ve patolojiyi taklit etmesi) ve öngörüsül (etkisi bilinen bir ilacın etkisini ne derecede yansıttığı) geçerliliğidir. Deneysel hayvan modelleri şizofreni açısından ele alındığında; bir modelin geçerliliğinin ergenlik sonrası başlangıca sahip olması, hipokampal ve kortikal bağlantının ve fonksiyonların bozulması, limbik dopaminerjik disregülasyon, kortikal glutamaterjik hipofonksiyon, strese karşı kırılganlık, ödüle anormal yanıt, sosyal geri çekilme ve bilişsel işlev bozuklukları gibi şizofreni özelliklerini ne derecede yansıttığı ile doğru orantılıdır. Ayrıca, kliniğe paralel olarak tipik ve atipik antipsikotikler ile modelde oluşan değişikliklerin



ŞEKİL 1: Deneysel şizofreni modelleri. Deneysel şizofreni modelleri nörogelişimsel, farmakolojik, cerrahi ve genetik olmak üzere temelde 4 ana gruba ayrılmaktadır (Poly I:C: Poliinosinik polisitidilik asit, LPS: Lipopolisakarrit, MAM: Metilazoksimetazol asetat, NDMA: N-metil-D-aspartik asit).

ne kadar geri çevrilebildiği de modelin öngörüsül geçerliliğini gösteren kriterlerdendir (Şekil 2).³

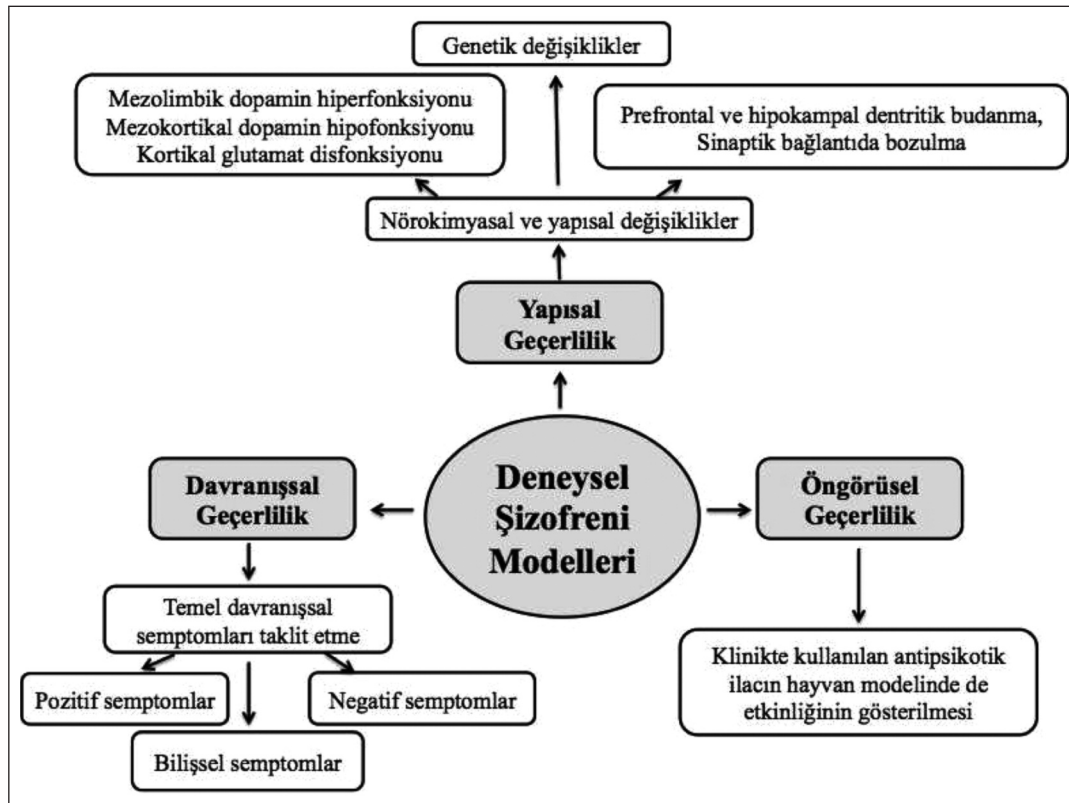
Deneyisel geçerlilik kriterleri şizofreni açısından ele alındığında; hayvanlarda pozitif, negatif ve bilişsel semptomları temsil eden strese karşı kırılganlık, sosyal geri çekilme ile öğrenme ve bellek bozuklukları gibi davranışların davranışsal geçerliliğini, mezolimbik dopaminerjik yolakta aktivite artışı, mezokortikal yolakta aktivite azalması gibi değişikliklerin yapısal geçerliliği, antipsikotik bir ilacın kliniğe paralel etkisinin ise öngörüsül geçerliliği oluşturduğu görülmektedir.

Literatürde en sık rastlanılan şizofreni modelleri aşağıda detaylı olarak anlatılmıştır.

NÖROGELİŞİMSEL ŞİZOFRENİ MODELLERİ

Epidemiyolojik ve etiyolojik çalışmalar hem prenatal hem de postnatal dönemde annenin ve bebeğin maruz kaldığı çevresel faktörlerin şizofreni

riskini artırdığını göstermiştir. Maternal stres, maternal kötü beslenme, enfeksiyonlar, immün aktivasyon ve doğum sırasında gerçekleşen komplikasyonlar bu risk faktörlerinden bazılarıdır. Bu çerçevede şekillenen nörogelişimsel şizofreni hipotezi, genetik yatkınlığı olan bireylerde erken dönemde bu tip çevresel faktörlere maruziyeti ile nöronal gelişim ve bağlantılarda kalıcı değişiklikler meydana geldiğini ve bu değişikliklerin sonraki dönemlerde şizofreni fenotipini ortaya çıkardığını savunmaktadır.⁶ Şizofrenide nörogelişimsel hipotez temel alınarak oluşturulan deneyisel modeller genellikle prenatal ve erken postnatal dönemlerde çevresel manipülasyonlar veya bazı kimyasal madde uygulamaları ile santral sinir sisteminde kalıcı hasar oluşumu ve postpubertal dönemde bu hasar sonucu oluşan şizofreni fenotipinin incelenmesi esasına dayanmaktadır. Gestasyonel metilazoksimetanol (MAM) asetat, süttten kesilme sonrası sosyal izolasyon ve maternal poliinosinik:polisiti-



ŞEKİL 2: Deneyisel şizofreni modellerinde geçerlilik kriterleri.³

dilik asit (Poly I:C) veya lipopolisakkarit gibi immün sistemi aktive eden maddelerle oluşturulan maternal, immün aktivasyon nörogelişimsel şizofreni modellerinden başlıcalarıdır.^{5,7}

GESTASYONEL METİLAZOKSİMETANOL ASETAT MODELİ

MAM asetat, fetüste sadece santral sinir sistemindeki nöroblast hücreler üzerinde antiproliferatif etkisi olan, glial hücreler ve periferel hayati organlar üzerinde etkisi olmayan bir bileşiktir.⁸ Gestasyonel MAM modelinde en kritik noktalardan biri, gebelik günleri ile birlikte değişim gösteren çeşitli beyin bölgelerinin gelişim hız ve derecesidir. Bu nedenle MAM'ın gebe sıçana hangi günler uygulanacağı oldukça önem taşımaktadır. Kortikal nörojenez gebeliğin 15. gününde (GG15) en üst seviyede olduğundan, bu dönemde MAM ile oluşturulacak bir hasar bu bölgede en fazla hücre kaybına neden olmaktadır.³ Yapılan çalışmalarda, GG15 MAM modeli oluşturulan sıçanlarda serebellum ve hipokampus hacimlerinin azaldığı ve mikroensefali, yaygın kortikal displazi ve korteks kütlelerinde azalma gibi morfolojik değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir.⁹ Gebeliğin 17. gününde (GG17) oluşturulan MAM modelinde de hipokampus, talamus ve bazı kortikal bölgelerin kalınlıklarında incelmeler ve toplam beyin kütlelerinde %11 civarında azalma olduğu, fakat bu değişikliklere rağmen striatal hücre kaybının meydana gelmediği gösterilmiştir.¹⁰ GG17 MAM modelinde ayrıca, amfetamin ile indüklenen lökomotor aktivitenin arttığı, nükleus akumbenste dopamin salıverilmesi artar iken, prefrontal kortekste değişmediği ve hipokampusta parvalbumin içeren GABAerjik ara nöronların azaldığı belirtilmiştir.¹⁰⁻¹² Yapılan çalışmalar, ayrıca ön uyarıcı aracılı inhibisyon (ÖUAI) GG17 MAM modeli oluşturulmuş sıçanlarda bozulduğunu, GG15 MAM modelinde ise bozulmadığını da göstermiştir.^{11,13} Gestasyonel MAM modeli bilişsel açıdan ele alındığında; GG15 modelinin uzamsal öğrenme ve belleği bozduğu, GG17 MAM modelinin ise bu fonksiyonları değiştirmediği görülmektedir.¹⁴ Gestasyonel MAM modellerinde genel kanı 15. gün ve öncesinde MAM uygulamasının beyin morfolojisi ve davranış açısından faydalı bir model olabileceği, fakat 17. gün uygulanan MAM modelinin en iyi

strateji olduğu yönündedir. Özet olarak, gestasyonel MAM modelinin pozitif ve bilişsel semptomlar için kabul edilebilir bir görünüşsel geçerliliğin yanında, yapısal geçerlilik kriterlerini de taşıdığı düşünülmektedir. Bu modellerde antipsikotik kullanılan çalışmaların sınırlı olması ise öngörülen geçerlilik açısından akıllardaki soru işaretlerini giderememiştir.³

MATERNAL İMMÜN AKTİVASYON MODELİ

Prenatal sürecin özellikle bir ve ikinci trimesterlerinde meydana gelen enfeksiyonların, maternal immün aktivasyona neden olarak şizofreni riskini artırdığı bilinmektedir. Prenatal dönemde, kemirgenlere sentetik bir RNA virüsü olan Poly I:C uygulanmasının erişkinlik döneminde şizofreni benzeri davranışlara neden olduğu gösterilmiştir. Gebe sıçana Poly I:C uygulanmasının ardından, maternal immün aktivasyonun başladığı ve plaseenta, amniyotik sıvı ve fetüs beyin dokusunda proinflatuar sitokinlerde artış olduğu rapor edilmiştir. Bunun sonucunda fetal beyinde mikroglialın aktive olarak beyaz cevherde azalmayı ve nöronal apoptozu tetiklediği düşünülmektedir. Dolayısıyla bu süreç kemirgenlerin erişkinlik dönemlerinde şizofreni patolojisini yansıtan davranışsal (ÖUAI, sosyal etkileşim ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluklar) ve yapısal (hipokampal ve prefrontal hacimde azalma) değişikliklere neden olmaktadır. Bunların yanında maternal immün aktivasyon modeli oluşturulan sıçanları da davranışsal ve moleküler değişikliklerden bazılarının antipsikotik uygulaması ile düzeldiği gösterilmiştir. Bu bulgular, maternal immün aktivasyonun şizofreninin davranışsal, yapısal ve öngörülen geçerlilik kriterlerini sağladığını göstermektedir.^{7,15,16}

SOSYAL İZOLASYON

Sütten kesilme sonrası sosyal izolasyon, deney hayvanlarında şizofreni modeli oluşturmak amacıyla kullanılan farmakolojik olmayan modellerden biridir. Bu model genellikle 21. günden sonra yeni sütten kesilen yavru sıçanların 8 hafta süre ile diğer sıçanlardan sosyal olarak izole yetiştirilmesi şeklinde uygulanmaktadır. Bu süre içinde diğer sıçanlar ile görsel, kokusal ve işitsel iletişim devam etse

bile sıçanların fiziksel ve dokunsal olarak izole yetiştirilmesi normal gelişme ve olgunlaşmayı olumsuz etkilemektedir. Yapılan çalışmalar, sosyal izolasyon modeli oluşturulmuş sıçanlarda erişkinlik döneminde stres ile indüklenen lökomotor aktivite artışı, ÖUAİ ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluklar gibi şizofreni semptomlarının ortaya çıktığını göstermektedir.¹⁷ Buna rağmen bazı çalışmalarda, bu sıçanlarda şizofreninin en önemli moleküler bulgularından biri olarak kabul edilen parvalbumin miktarındaki azalmanın oluşmadığı gösterilmiştir.¹⁸

FARMAKOLOJİK ŞİZOFRENİ MODELLERİ

AMFETAMİN MODELİ

Amfetamin ile indüklenen psikoz, insanlarda ilk kez 1950'li yıllarda tanımlanmıştır. Sıçanlarda ise kronik amfetamin uygulamasının akut psikostimulan ile indüklenen lökomotor aktivite artışına neden olduğu ve bu etkinin tek doz amfetamin uygulamasına göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Düşük doz haloperidol ve klozapin ön uygulamasının ise amfetaminin indüklediği lökomotor aktivite duyarlılığını engellediği bildirilmiştir.²⁰ Bunun yanında, sıçanlarda kronik amfetamin uygulamasının insandaki ile paralel şekilde negatif semptomlara yol açmadığı gösterilmiştir.²¹ Bilişsel işlevlerin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda, öğrenme ve bellek fonksiyonlarının bazı testlerde bozulduğu gösterilse de genel kanı bu modelin şizofrenide görülen bilişsel bozulmaları taklit etmediği yönündedir.²²⁻²⁵ Yukarıdaki bulgular amfetamin modelinin şizofreninin pozitif semptomlarını başarı ile taklit ederken, negatif ve bilişsel semptomları modellemekten uzak olduğunu göstermektedir. Bu nedenlerden dolayı amfetamin modelinin kısmen davranışsal geçerlilik kriterlerini sağladığı düşünülmektedir.

GLUTAMATERJİK HİPOFONKSİYON MODELLERİ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, glutamaterjik sistem disfonksiyonunun şizofreni patofizyolojisi için önemini giderek artırmaktadır.²⁶ Sağlıklı kişilerde ketamin ve fensiklidin [phencyclidine (PCP)] gibi N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonistlerinin halüsinasyon ve delüzyon gibi şizofreni

benzeri davranışları ortaya çıkardıkları çeşitli çalışmalar ile kanıtlanmıştır.^{27,28} Buna ilave olarak, akut ve aralıklı kronik PCP kullanımının bilişsel semptomlarda bozulmalara neden olduğu da bilinmektedir.^{29,30} İnsandaki sonuçlara benzer olarak, akut PCP uygulamasının kemirgenlerde lökomotor aktivite ve sosyal geri çekilmeyi artırdığı, ÖUAİ ve bilişsel fonksiyonları bozduğu gösterilmiştir.^{21,31-23} Bir diğer NMDA reseptör antagonisti olan MK-801'in de PCP benzeri etkiler oluşturarak lökomotor aktivitede artış, ÖUAİ'de ve sosyal etkileşimde bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir.^{32,34,35} Akut uygulanan NMDA reseptör antagonistleri şizofreninin pozitif belirtilerini taklit etmede başarılı olsalar da negatif ve bilişsel semptomları taklit etmede yeterince başarılı değildir. Bu yüzden, deney hayvanlarında bu semptomlara benzer etkiler oluşturmak amacıyla genellikle 7 gün süre ile günde iki kez NMDA reseptör antagonisti uygulaması kullanılmaktadır. Buna ilave olarak, deney hayvanlarının NMDA antagonistlerinin akut etkilerinden arınması ve psikotik durumdan bağımsız olarak bilişsel ve negatif semptomların değerlendirilmesi amacıyla genellikle subkronik uygulamayı takiben 7 gün arınma süresi protokole eklenmektedir.³⁵ Subkronik olarak PCP uygulanan çalışmalarda çalışma belleği, dikkat, işleme hızı, görsel bellek ve problem çözme gibi bellek tiplerinin bozulduğu gösterilmiştir.³⁵⁻³⁷ Bununla birlikte, aynı modelin negatif semptom benzeri davranışları indüklediği de farklı çalışmalar ile ispat edilmiştir.^{38,39} Kronik MK-801 modelinde elde edilen veriler de PCP modeli ile paralellik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, farklı sürelerde kronik MK-801 uygulamalarının çeşitli tiplerdeki öğrenme ve bellek fonksiyonlarını bozduğunu ve bunun yanında şizofreninin negatif benzeri davranışlarına neden olduğunu göstermektedir.^{40,41} Hem MK-801 hem de PCP modellerinde meydana gelen davranışsal değişimlerin atipik antipsikotikler ile geri çevrildiği kanıtlanmıştır.³⁵ Ayrıca, kronik PCP uygulamasının prefrontal kortekste hem bazal durumda hem de stres ile indüklenen durumda dopamin düzeyini düşürdüğü rapor edilmiştir.^{42,43} Bunun yanında, kronik PCP uygulaması ile prefrontal korteks ve

hipokampusta şizofreninin tekrarlanabilir bulgularından olan parvalbumin içeren GABAerjik nöronlarda azalmalar rapor edilmiştir.⁴⁴ Benzer şekilde, kronik MK-801 uygulamasının da hipokampusun dentat girus ve CA1 bölgelerinde parvalbumin pozitif nöronların kaybına neden olduğu fakat prefrontal bölgede bu nöronları etkilemediği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, MK-801'in meydana getirdiği etkinin haloperidol uygulaması ile engellenebildiği belirtilmiştir.⁴⁵ Ek olarak, kronik PCP uygulamasının sıçanlarda GABA sentezinde görev alan GAD65 ve GAD67 enzimlerinin mRNA miktarlarını azalttığı kanıtlanmıştır.⁴⁶ Özet olarak, elde edilen bulgular glutamaterjik hipofonksiyon hipotezine dayanarak oluşturulan PCP ve MK-801 modellerinin çeşitli derecelerde görünüşsel, yapısal ve öngörülse geçerlilik kriterlerine sahip olduklarını ve kemirgenlerde şizofreni modeli oluşturmak amacıyla yaygın olarak kullanıldıklarını göstermektedir.

CERRAHİ MODELLER

NEONATAL VENTRAL HİPOKAMPAL LEZYON MODELİ

Sıçanlarda neonatal ventral hipokampal lezyon modeli, ilk atak şizofreni hastalarının nörogörüntüleme çalışmaları ile saptanan ventriküler genişleme ve hipokampal değişikliklerden yola çıkılarak, ilk kez 1990'lı yıllarda Lipska-Weinberger grubu tarafından geliştirilmiştir.⁴⁷ Sıçanlarda erken dönemde (doğumdan sonra 7. gün) eksitotoksin ve ibotenik asit gibi maddelerin ventral hipokampusa lokal enjeksiyonu sonucu, puberte sonrasında davranışsal ve yapısal açıdan şizofreni benzeri tabloya neden oldukları ortaya konulmuştur.⁴⁸ Bu model ile oluşan anormallikler ventral hipokampusun gelişimi ile bağlantılı olup, gelişimin farklı evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Bu anormalliklerden agresif davranışlarda artış ve sosyal etkileşimde bozulma; doğumdan sonra 35. gün, çalışan ve uzamsal bellek bozukluklarının 25. gün, stres ve psikostimülana karşı lökomotor aktivite duyarlılığında artış, ÖUAİ'de bozulma ve ödüle karşı artmış yanıt gibi davranışların ise 56. gün itibarıyla ortaya çıktıkları gösterilmiştir.⁴⁸⁻⁵¹ Model ile oluşan davranış deği-

şikliklerinden amfetamine aşırı duyarlılığın antipsikotikler ile engellendiği gösterilir iken, agresif davranışlardaki artış ve sosyal bozuklukların antipsikotikler ile engellenemediği belirtilmiştir.⁵⁰ Ventral hipokampusunda lezyon oluşturulmuş sıçanların beyin dokuları erişkinlik dönemlerinde incelendiğinde, GABAerjik disfonksiyonu düşündüren GAD67 mRNA düzeylerinde azalma ve GABA_A reseptör düzeylerinde artış gibi değişikliklerin görüldüğü belirtilmiştir.^{52,53} Bu bilgiler ışığında, neonatal ventral hipokampal lezyon modelinin davranışsal, yapısal ve öngörülse geçerlilik kriterlerini belli derecelerde sağladığı düşünülmektedir.

GENETİK MODELLER

Şizofreniden sorumlu olduğu düşünülen genler, insanlarda yapılan genetik çalışmalar sonucunda tanımlanmış ve deney hayvanlarında genetik düzenlemeler ile model oluşturmak için araştırmacılara ilham vermiştir. Söz konusu genlerde şizofreni hastalarında meydana gelen mutasyonlar açıkça gösterilmiş olsa da bu genlerden hiçbirinin şizofreni gelişimindeki rolü net olarak açıklanamamıştır. Bu genetik mutasyonların her birinin belli oranlarda şizofreni oluşumuna katkı sağladığı, fakat hiçbir gen mutasyonunun tek başına şizofreni tablosunu ortaya çıkaramadığı düşünülmektedir. Şizofreni etiyojisinde rolü olduğu düşünülen genler temel alınarak oluşturulan genetik modellerin geçerlilik kriterlerini düşük oranda sağladıkları düşünülmektedir. Bu modellerden bazıları aşağıda verilmiştir.⁵⁴

ŞİZOFRENİDE BOZULAN PROTEİN-1 (DISC-1)

Yapılan çalışmalar, *DISC-1*'in beyin gelişim süreci boyunca yüksek seviyede eksprese edildiğini ve hem embriyonik hem de postnatal sinir sistemi gelişimi ve olgunlaşması gibi görevlerden sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır.^{55,56} *DISC-1* gen ekspresyonu genetik olarak baskılanmış farelerde lateral ventriküler hacmin artması, kortikal kalınlığın azalması, mediyal prefrontal korteks ve hipokampusta parvalbumin içeren GABAerjik nöronların azalması gibi şizofreniyi yansıtan değişiklikler meydana gel-

miştir.^{57,58} *DISC-1* geninin baskılanmış farelerde meydana gelen davranışsal değişiklikleri incelendiğinde, ÖUAİ'de bir bozulma meydana geldiği ve bu bozulmanın haloperidol ve klozapin gibi antipsikotikler ile engellenebildiği görülmektedir.^{57,59} Bazı çalışmalar, bu modelin sosyal etkileşimde bozulmaya neden olduğunu göstermesine rağmen, negatif semptomlar açısından çelişkili sonuçların varlığı dikkat çekmektedir.^{59,60}

NÖREGÜLİN-1 (NRG-1)

Şizofreni ile ilişkisi ilk olarak gösterilen gen *NRG1*'dir. Nöronal gelişim, nöronal göç ve glia proliferasyonu gibi gelişimsel süreçlerde görev aldığı ve şizofreni hastalarında *NRG1* mRNA miktarının artmış olduğu gösterilmiştir.⁵⁴ Ayrıca yapılan çalışmalar, *NRG1*'in prefrontal korteksin pramid hücrelerinde glutamaterjik NMDA reseptör fonksiyonunu baskıladığını göstermiştir.⁶¹ *NRG1* geni silinmiş farelerde NMDA reseptör ekspresyonunda azalma, lökomotor aktivitede artış ve ÖUAİ'de bozulma gibi şizofreni benzeri değişikliklerin meydana geldiği belirtilmiştir.⁶² Ayrıca, *NRG1*'in bağlandığı reseptörlerden biri olan ErbB2/4 reseptörünün susturulması ile de farelerde agresif davranışların arttığı ve ÖUAİ'nin bozulduğu gösterilmiştir.⁵⁴

DISBİNDİN (DTNBP1)

Postmortem çalışmalar, şizofreni hastalarının beyin dokularında disbindin gen ve protein ekspresyonlarının azaldığını göstermektedir. Disbindin kodlayan gen olan *DTNBP1* geni silinmiş olan farelerde nöroendokrin fonksiyonlarda bozulma ve hipokampal nöronlarda sinaptik morfolojide bozulmalar gibi yapısal değişiklikler ve bunun yanında sosyal geri çekilme ve bilişsel bozukluklar gibi şizofreni ile ilişkili davranışsal değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir.⁵⁴

SONUÇ

Şizofreni gibi oldukça karmaşık bir patolojinin deney hayvanlarında tamamıyla taklit edilmesi oldukça zor olsa da kullanılan deneysel şizofreni modellerinden her birinin belirli açılardan şizofreniyi taklit edebildiği görülmektedir. Her ne kadar bu modellerin birbirlerine göre farklı üstünlüklerinin bulunduğu kabul edilse de son yıllarda yapılan çalışmalar, NMDA reseptör antagonistlerinin davranışsal, yapısal ve öngörülse geçerliliği ile şizofreninin modellenmesinde iyi bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Gökhan Ünal

Tasarım: Feyza Arıcıoğlu

Denetleme/Danışmanlık: Feyza Arıcıoğlu

Veri Toplama ve/veya İşleme: Gökhan Ünal

Analiz ve/veya Yorum: Feyza Arıcıoğlu

Kaynak Taraması: Gökhan Ünal

Makalenin Yazımı: Gökhan Ünal

Eleştirel İnceleme: Feyza Arıcıoğlu

Kaynaklar ve Fon Sağlama: Feyza Arıcıoğlu

KAYNAKLAR

1. van OS J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009;374(9690):635-45.
2. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 5. treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010;122(1-3):1-23.
3. Jones CA, Watson DJ, Fone KC. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol* 2011; 164(4):1162-94.
4. Mouri A, Nagai T, Ibi D, Yamada K. Animal models of schizophrenia for molecular and pharmacological intervention and potential candidate molecules. *Neurobiol Dis* 2013;53: 61-74.
5. Desbonnet L, O'Tuathaigh CM, Waddington JL. Modeling schizophrenia: uncovering novel therapeutic targets. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5(6):667-76.
6. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):1-18.
7. Ratajczak P, Wozniak A, Nowakowska E. Animal models of schizophrenia: developmental preparation in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2013;73(4):472-84.
8. Cattabeni F, Di Luca M. Developmental models of brain dysfunctions induced by targeted cellular ablations with methylazoxymethanol. *Physiol Rev* 1997;77(1): 199-215.
9. Cattabeni F, Abbracchio MP, Cimino M, Cocchi D, Di Luca M, Mennuni L, et al. Methylazoxymethanol-induced microencephaly: persistent increase of cortical somatostatin-like immunoreactivity. *Brain Res Dev Brain Res* 1989;47(1):156-9.
10. Flagstad P, Mørk A, Glenthøj BY, van Beek J, Michael-Titus AT, Didriksen M. Disruption of neurogenesis on gestational day 17 in the rat causes behavioral changes relevant to positive and negative schizophrenia symptoms and alters amphetamine-induced dopamine release in nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(11): 2052-64.
11. Moore H, Jentsch JD, Ghajamnia M, Geyer MA, Grace AA. A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;60(3): 253-64.
12. Penschuck S, Flagstad P, Didriksen M, Leist M, Michael-Titus AT. Decrease in parvalbumin-expressing neurons in the hippocampus and increased phencyclidine-induced locomotor activity in the rat methylazoxymethanol (MAM) model of schizophrenia. *Eur J Neurosci* 2006; 23(1):279-84.
13. Hazane F, Krebs MO, Jay TM, Le Pen G. Behavioral perturbations after prenatal neurogenesis disturbance in female rat. *Neurotox Res* 2009;15(4):311-20.
14. Gourevitch R, Rocher C, Le Pen G, Krebs MO, Jay TM. Working memory deficits in adult rats after prenatal disruption of neurogenesis. *Behav Pharmacol* 2004;15(4): 287-92.
15. Aricioglu F, Ozkartal CS, Unal G, Dursun S, Cetin M, Muller N. Neuroinflammation in schizophrenia: a critical review and the future. *Bull Clin Psychopharmacol* 2016; 26(4):429-37.
16. Reisinger S, Khan D, Kong E, Berger A, Pollak A, Pollak DD. The poly(I:C)-induced maternal immune activation model in pre-clinical neuropsychiatric drug discovery. *Pharmacol Ther* 2015;149:213-26.
17. Lim AL, Taylor DA, Malone DT. A two-hit model: behavioural investigation of the effect of combined neonatal MK-801 administration and isolation rearing in the rat. *J Psychopharmacol* 2012;26(9):1252-64.
18. Kaalund SS, Riise J, Broberg BV, Fabricius K, Karlsen AS, Secher T, et al. Differential expression of parvalbumin in neonatal phencyclidine-treated rats and socially isolated rats. *J Neurochem* 2013;124(4):548-57.
19. Featherstone R, Kapur S, Fletcher PJ. The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(8): 1556-71.
20. Meng ZH, Feldpaush DL, Merchant KM. Clozapine and haloperidol block the induction of behavioral sensitization to amphetamine and associated genomic responses in rats. *Brain Res Mol Brain Res* 1998;61(1-2):39-50.
21. Sams-Dodd F. Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. *Behav Pharmacol* 1996;7(1):3-23.
22. Featherstone RE, Rizos Z, Kapur S, Fletcher PJ. A sensitizing regimen of amphetamine that disrupts attentional set-shifting does not disrupt working or long-term memory. *Behav Brain Res* 2008;189(1):170-9.
23. Fletcher PJ, Tenn CC, Rizos Z, Lovic V, Kapur S. Sensitization to amphetamine, but not PCP, impairs attentional set shifting: reversal by a D1 receptor agonist injected into the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;183(2): 190-200.
24. Stefani MR, Moghaddam B. Effects of repeated treatment with amphetamine or phencyclidine on working memory in the rat. *Behav Brain Res* 2002;134(1):267-74.
25. Russig H, Durrer A, Yee BK, Murphy CA, Feldon J. The acquisition, retention and reversal of spatial learning in the morris water maze task following withdrawal from an escalating dosage schedule of amphetamine in wistar rats. *Neuroscience* 2003;119(1):167-79.
26. Coyle JT, Tsai G, Goff D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:318-27.
27. Cohen BD, Rosenbaum G, Luby ED, Gottlieb JS. Comparison of phencyclidine hydrochloride (Sernyl) with other drugs. Simulation of schizophrenic performance with phencyclidine hydrochloride (Sernyl), lysergic acid diethylamide (LSD-25), and amobarbital (Amytal) sodium; II. symbolic and sequential thinking. *Arch Gen Psychiatry* 1962;6:395-401.
28. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Sub-anesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(3):199-214.
29. Cosgrove J, Newell TG. Recovery of neuropsychological functions during reduction in use of phencyclidine. *J Clin Psychol* 1991; 47(1):159-69.

30. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148(10):1301-8.
31. Kalinichev M, Robbins MJ, Hartfield EM, Maycox PR, Moore SH, Savage KM, et al. Comparison between intraperitoneal and subcutaneous phencyclidine administration in Sprague-Dawley rats: a locomotor activity and gene induction study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(2):414-22.
32. Mansbach RS, Geyer MA. Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology* 1989;2(4):299-308.
33. Egerton A, Reid L, McKechar CE, Morris BJ, Pratt JA. Impairment in perceptual attentional set-shifting following PCP administration: a rodent model of set-shifting deficits in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 179(1):77-84.
34. Kamińska K, Rogóż Z. The effect of combined treatment with risperidone and antidepressants on the MK-801-induced deficits in the social interaction test in rats. *Pharmacol Rep* 2015;67(6):1183-7.
35. Neill JC, Harte MK, Haddad PM, Lydall ES, Dwyer DM. Acute and chronic effects of NMDA receptor antagonists in rodents, relevance to negative symptoms of schizophrenia: a translational link to humans. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(5):822-35.
36. Seillier A, Giuffrida A. Evaluation of NMDA receptor models of schizophrenia: divergences in the behavioral effects of subchronic PCP and MK-801. *Behav Brain Res* 2009;204(2):410-5.
37. Amitai N, Markou A. Increased impulsivity and disrupted attention induced by repeated phencyclidine are not attenuated by chronic quetiapine treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;93(3):248-57.
38. Neill JC, Barnes S, Cook S, Grayson B, Idris NF, McLean SL, et al. Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: focus on NMDA receptor antagonism. *Pharmacol Ther* 2010;128(3):419-32.
39. Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyán I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26(1):3-14.
40. Paine TA, Carlezon WA Jr. Effects of antipsychotic drugs on MK-801-induced attentional and motivational deficits in rats. *Neuropharmacology* 2009;56(4):788-97.
41. Li JT, Su YA, Guo CM, Feng Y, Yang Y, Huang RH, et al. Persisting cognitive deficits induced by low-dose, subchronic treatment with MK-801 in adolescent rats. *Eur J Pharmacol* 2011;652(1-3):65-72.
42. Jentsch JD, Tran A, Le D, Youngren KD, Roth RH. Subchronic phencyclidine administration reduces mesoprefrontal dopamine utilization and impairs prefrontal cortical-dependent cognition in the rat. *Neuropsychopharmacology* 1997;17(2):92-9.
43. Jentsch JD, Taylor JR, Roth RH. Subchronic phencyclidine administration increases mesolimbic dopaminergic system responsivity and augments stress- and psychostimulant-induced hyperlocomotion. *Neuropsychopharmacology* 1998;19(2): 105-13.
44. Abdul-Monim Z, Neill JC, Reynolds GP. Sub-chronic psychotomimetic phencyclidine induces deficits in reversal learning and alterations in parvalbumin-immunoreactive expression in the rat. *J Psychopharmacol* 2007;21(2):198-205.
45. Braun I, Genius J, Grunze H, Bender A, Möller HJ, Rujescu D. Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophr Res* 2007;97(1-3):254-63.
46. Bullock WM, Bolognani F, Botta P, Valenzuela CF, Perrone-Bizzozero NI. Schizophrenia-like GABAergic gene expression deficits in cerebellar Golgi cells from rats chronically exposed to low-dose phencyclidine. *Neurochem Int* 2009;55(8):775-82.
47. Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1993;9(1):67-75.
48. Tseng KY, Chambers RA, Lipska BK. The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behav Brain Res* 2009; 204(2):295-305.
49. Chambers RA, Moore J, McEvoy JP, Levin ED. Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15(6):587-94.
50. Sams-Dodd F, Lipska BK, Weinberger DR. Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;132(3): 303-10.
51. Le Pen G, Kew J, Alberati D, Borroni E, Heitz MP, Moreau JL. Prepulse inhibition deficits of the startle reflex in neonatal ventral hippocampal-lesioned rats: reversal by glycine and a glycine transporter inhibitor. *Biol Psychiatry* 2003;54(11): 1162-70.
52. Endo K, Hori T, Abe S, Asada T. Alterations in GABA(A) receptor expression in neonatal ventral hippocampal lesioned rats: comparison of prepubertal and postpubertal periods. *Synapse* 2007;61(6):357-66.
53. Lipska BK, Lerman DN, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR. Gene expression in dopamine and GABA systems in an animal model of schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 2003;18(2):391-402.
54. Lu L, Mamiya T, Koseki T, Mouri A, Nabeshima T. Genetic animal models of schizophrenia related with the hypothesis of abnormal neurodevelopment. *Biol Pharm Bull* 2011;34(9):1358-63.
55. Schurov IL, Handford E, Brandon N, Whiting P. Expression of disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) protein in the adult and developing mouse brain indicates its role in neurodevelopment. *Mol Psychiatry* 2004;9(12):1100-10.
56. Brandon NJ, Millar JK, Korth C, Sive H, Singh KK, Sawa A. Understanding the role of DISC1 in psychiatric disease and during normal development. *J Neurosci* 2009; 29(41):12768-75.
57. Hikida T, Jaaro-Peled H, Seshadri S, Oishi K, Hookway C, Kong S, et al. Dominant-negative DISC1 transgenic mice display schizophrenia-associated phenotypes detected by measures translatable to humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(36):14501-6.
58. Shen S, Lang B, Nakamoto C, Zhang F, Pu J, Kuan SL, et al. Schizophrenia-related neural and behavioral phenotypes in transgenic mice expressing truncated Disc1. *J Neurosci* 2008; 28(43):10893-904.

59. Clapcote SJ, Lipina TV, Millar JK, Mackie S, Christie S, Ogawa F, et al. Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice. *Neuron* 2007;54(3):387-402.
60. Desbonnet L, Waddington JL, O'Tuathaigh CM. Mutant models for genes associated with schizophrenia. *Biochem Soc Trans* 2009; 37(Pt 1):308-12.
61. Gu Z, Jiang Q, Fu AK, Ip NY, Yan Z. Regulation of NMDA receptors by neuregulin signaling in prefrontal cortex. *J Neurosci* 2005; 25(20):4974-84.
62. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002;71(4):877-92.