AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ MODELİ FARELERDE 7,8-DİHİDROKSİFLAVON'UN NÖROMUSKÜLER BAĞLANTI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Amyotrofik lateral skleroz (ALS) hem üst motor nöronların hem de alt motor nöronların dejenerasyonu ile karakterize ilerleyici ve ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın günümüzde hala etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. Erken patolojik bulguları arasında nöromusküler kavşakların (NMJ) denervasyonu ve kavşak bütünlüğünde bozulmalar vardır. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) motor nöronların farklılaşması ve hayatta kalmasında, nöromüsküler kavşaklarda asetilkolin salıverilmesi ve kavşak yapısının korunmasında önemli bir rol oynadığı bilinen nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Flavonoid ailesinin bir üyesi olan 7,8-dihidroksiflavon (7,8-DHF), BDNF'nin etkilerini taklit eden güçlü ve seçici bir tirozin kinaz reseptör B agonistidir. Bu tez çalışmasında; iyi tanımlanmış bir ALS hayvan modeli olan $SOD1^{G93A}$ transgenik farelerde kronik 7,8-DHF tedavisinin motor üniteler ve NMJ'ler üzerindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada kontrol (WT), transgenik hastalık modeli ve tedavi olmak üzere toplam 3 grup (n=10) erkek fare kullanıldı**.** Deneysel ALS modeli olarak transgenik Tg (SOD1*G93A)1Gur/J erkek fareler kullanıldı. Tedavi için ALS deney grubuna P 30. günden P 105. güne kadar 7,8-DHF (5mg/kg/i.p.) enjeksiyonları yapıldı. Haftada 2 kez olacak şekilde farelerin vücut ağırlıkları kaydedildi ve rotarod ile motor performansları ölçüldü. Motor ünitelerin fonksiyonunu ve sinaptik iletimdeki değişiklikleri tespit etmek için gastroknemius kaslarından P 105. günde elektrofizyolojik kayıtlar alındı. Gruplar arasındaki farklılıklar; EMG verileri için tek yönlü ANOVA testi kullanılarak, ağırlık ve rotarod verileri ise tekrarlı iki yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hayvanların kilo alma süreçleri incelendiğinde ALS hayvanlarının yaklaşık P 65. günden itibaren kilo alma hızının yavaşladığı görüldü. 7,8-DHF tedavisini alan ALS grubundaki fareler, P 80. günden itibaren kilo kaybeden ALS+SF grubuna kıyasla, vücut ağırlıklarını korudu. Rotarod verileri gruplar arasında karşılaştırıldığında P 90. güne kadar motor performansları açısından anlamlı bir fark görülmedi. Elektrofizyolojik kayıtlardan elde edilen verilere göre, sinir iletim hızlarında anlamlı bir değişiklik meydana gelmezken, bileşik kas aksiyon potansiyeli genliği ve alanı tedavi grubundaki farelerde tedavi almayan ALS grubuna kıyasla anlamlı derecede artmıştır.

Sonuçlar: Haftada 3 gün 5mg/kg dozda 7,8-DHF tedavisi; kilo kaybını azaltmıştır ancak motor performans üzerine etki etmemiştir. Elektrofizyolojik bulgular 7,8-DHF tedavisinin motor üniteleri koruduğuna işaret etmekle birlikte hücresel düzeyde meydana gelen değişiklikler bilinmemektedir. Atrofik sinir ve/veya kas liflerinin sağ kalımı ve motor uç plaklarda reinnervasyon gibi olası mekanizmalar gelecekte yapılacak çalışmalarla aydınlatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Amyotrofik lateral skleroz (ALS), Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), Nöromusküler kavşak (NMJ), 7,8- Dihidroksiflavon (7,8-DHF)